

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Академик РАН, профессор Е.Л. Насонов,
Москва, Россия

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.И. Бялик, д.м.н., профессор, Москва, Россия
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия
А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия
И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия
А.М. Лила, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия
Г.В. Лукина, д.м.н., профессор, Москва, Россия
К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия
Н.А. Мухин, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия
Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия
А.П. Ребров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия
Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль
А. Баланеску, профессор, Румыния
Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова
Е. Кухарж, профессор, Польша
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан
И. Эртенли, профессор, Турция

SCIENTIFIC SUPERVISOR

Academician of the Russian Academy of Sciences,
Professor E.L. Nasonov, Moscow, Russia

EDITOR-IN-CHIEF

D.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Moscow, Russia

CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia
A.M. Lila, MD, DSc, St. Petersburg, Russia
T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia
L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia
G.V. Lukina, MD, DSc, Moscow, Russia
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia
N.A. Mukhin, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel
A. Balanesku, MD, Romania
L.G. Groppa, MD, DSc, Chisinau, Moldova
E. Kucharz, MD, PhD, Poland
G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan
I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер.,
д. 1, корп. 58, оф. 28,
ООО «ИМА-ПРЕСС»
Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

2017, том 11, № 1

Современная
ревматология.
2017;11(1):1–89

Отпечатано
в типографии
«Print-House»

Тираж 3000 экз.

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В., Голухов Г.Н.

Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Каратеев Д.Е., Абдулганиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П.,
Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисюк А.С., Семагина О.В.,
Сизиков А.Э., Сороцкая В.Н.

Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)	12
--	----

Баткаева Н.В., Кортаева Т.В., Баткаев Э.А.

Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты	19
---	----

Карнакова М.В., Калягин А.Н.

Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время?	23
--	----

Комарова Е.Б.

Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания	28
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Раскина Т.А., Малышенко О.С., Панкратова С.Ю.,
Фанасков В.Б., Летаева М.В.

Ревматоидный артрит у пожилых пациентов	33
---	----

ОБЗОРЫ

Каратеев А.Е.

Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов	38
--	----

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Кортаева Т.В.

Поражение осевого скелета при псориатическом артрите	46
--	----

Максимова Ж.В., Максимов Д.М.

Роль витаминов-антиоксидантов в этиологии ревматоидного артрита	56
---	----

Аникин С.Г.

Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита	62
--	----

Теплякова О.В., Руднов В.А.

Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии	66
---	----

Сатыбалдыев А.М., Каратеев А.Е.

Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта — коксибы или мелоксикам?	72
---	----

Чичасова Н.В.

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт	79
--	----

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция Совета российских экспертов: «Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита»	87
---	----

C O N T E N T S

LECTURES

Luchikhina L.V., Mendel O.I., Mendel V., Golukhov G.N.

Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease	4
---	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Karateev D.E., Abdulganieva D.E., Babaeva A.R., Baranov A.A.,
Evstigneeva L.P., Ivanova O.N., Lukina G.V., Luchikhina E.L., Mazurov V.I.,
Misiyuk A.S., Semagina O.V., Sizikov A.E., Sorotskaya V.N.*

The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study	12
--	----

Batkaeva N.V., Korotaeva T.V., Batkaev E.A.

Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort	19
---	----

Karnakova M.V., Kalyagin A.N.

Has the clinical course of gout recently changed?	23
---	----

Komarova E.B.

Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics	28
---	----

CLINICAL OBSERVATION

*Raskina T.A., Malyshenko O.S., Pankratova S.Yu.,
Fanaskov V.B., Letaeva M.V.*

Rheumatoid arthritis in elderly patients	33
--	----

REVIEWS

Karateev A.E.

What is new? An overview of the 2016 international publications on the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs	38
---	----

Gubar E.E., Loginova E.Yu., Korotaeva T.V.

Involvement of the axial skeleton in psoriatic arthritis	46
--	----

Maximova Zh.V., Maximov D.M.

The role of antioxidant vitamins in the etiology of rheumatoid arthritis	56
--	----

Anikin S.G.

The use of highmolecular-weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis	62
--	----

TePLYakova O.V., Rudnov V.A.

Informative value of procalcitonin in determining the nature of an inflammatory response in rheumatology	66
--	----

Satybaldyev A.M., Karateev A.E.

What is safer for the gastrointestinal-tract: Coxibs or meloxicam?	72
--	----

Chichasova N.V.

Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies — a role in rheumatoid arthritis and the possibility of seroconversion: A focus on abatacept	79
--	----

INFORMATION

Resolution of the Council of Russian Experts: Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, as a representative of a new class of small molecule compounds: Its place in the treatment of moderate or severe psoriasis and psoriatic arthritis	87
--	----

Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания

Лучихина Л.В., Мендель О.И., **Мендель В.**, Голухов Г.Н.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Москва, Россия

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

В статье рассмотрены современные представления о механизмах развития и прогрессирования остеоартрита (ОА), дана дефиниция заболевания. На молекулярном и клеточном уровне описаны процессы, лежащие в основе старения и ОА, с акцентом на роль хронического неспецифического воспаления. Охарактеризованы возможные механизмы развития хронического возраст-ассоциированного воспаления (inflammaging/инфламэйджинг), базовым из которых является общее старение системы иммунитета. На основании данных литературы сделан вывод о том, что старение и ОА имеют общие каскады внутриклеточной транскрипции и патофизиологические механизмы: хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения существенно вовлечены в патогенез этих состояний. Отмечено, что метаболические и структурные изменения, происходящие в хряще и других тканях опорно-двигательного аппарата при старении, служат благоприятной платформой для дальнейшего развития и прогрессирования ОА.

Ключевые слова: старение; остеоартрит; старение иммунитета (immunosenescence); инфламэйджинг (inflammaging); цитокины.

Контакты: Лилия Владимировна Лучихина; laluch1@mail.ru

Для ссылки: Лучихина ЛВ, Мендель ОИ, Мендель В, Голухов ГН. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания. Современная ревматология. 2017;11(1):4–11.

Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease

*Luchikhina L.V., Mendel O.I., **Mendel V.**, Golukhov G.N.*

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

The paper considers current views on the mechanisms for the development and progression of osteoarthritis (OA) and gives the definition of the disease. It describes the processes underlying aging and OA at the molecular and cellular level, with emphasis on the role of chronic nonspecific inflammation. The possible mechanisms of chronic age-related inflammation (inflammaging), the mainstay of which is systemic aging of the immune system, are characterized. On the basis of the data available in the literature, it is concluded that aging and OA have common intracellular transcription cascades and pathophysiological mechanisms: chronic nonspecific inflammation and metabolic disorders are substantially implicated in the pathogenesis of these conditions. Metabolic and structural changes occurring in the cartilage and other tissues of the locomotor apparatus with aging are noted to serve as a favorable platform for the further development and progression of OA.

Keywords: aging; osteoarthritis; immunosenescence; inflammaging; cytokines.

Contact: Lilia Vladimirovna Luchikhina; laluch1@mail.ru

For reference: Luchikhina LV, Mendel OI, Mendel V, Golukhov GN. Osteoarthritis and age. Role of aging in the etiology and pathogenesis of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):4–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-4-11>

Старение — закономерный биологический процесс, развивающийся с возрастом и проявляющийся постепенным снижением приспособительных возможностей организма. Изменения, связанные с нормальным старением, могут играть существенную роль в развитии той или иной патологии. Согласно данным Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, хронические заболевания имеются у 79% американцев в возрасте старше 50 лет [1]. Наиболее часто у пожилых людей с разной степенью выраженности клинической симптоматики и в разных сочетаниях встречаются: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистые заболевания мозга, дегенеративные заболевания нервной си-

стемы со снижением когнитивной функции, обструктивные заболевания легких, остеопороз, остеоартрит (ОА), депрессия, неопластические процессы и др. [2]. По данным National Health and Nutrition Examination Survey (NHANE), суставная патология занимает третье место по распространенности среди хронических состояний у лиц старше 65 лет (50% случаев) [1]. Первое и второе места занимают АГ и гиперлипидемия, распространенность которых составляет 71 и 60% соответственно. При этом в структуре инвалидности артритам и боли в спине принадлежат первая и вторая позиции — 17,9 и 16,9% соответственно. Известно, что наиболее часто наблюдаемые формы ОА проявляются после 40 лет, при этом их частота и распространенность значимо

ЛЕКЦИЯ

возрастают у пациентов старше 50 лет [3, 4]. Возраст, как и при других заболеваниях, ассоциированных со старением, является наиболее важным фактором риска развития и прогрессирования ОА [5–7]. С точки зрения возрастной патологии ОА — заболевание с высоким уровнем коморбидности [1, 8–10]. Исследованиями последних лет установлено, что коморбидная патология существенно усугубляет нарушение физической функции и обуславливает более высокую смертность у больных ОА [11, 12]. Поскольку население планеты неуклонно стареет, проблема ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний приобретает все большее экономическое и социальное значение для современного общества [13].

Дефиниция и современные представления о молекулярных механизмах развития и прогрессирования ОА

В декабре 2016 г. Международной ассоциацией по исследованию ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) была направлена в Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) белая книга (официальное сообщение) с предложением рассматривать ОА как серьезное заболевание. В белой книге указано, что OARSI обеспокоена растущей распространенностью ОА среди населения США и что ассоциированная заболеваемость и тяжесть ОА приводят к инвалидности и ограничению деятельности в повседневной жизни, более того, новые данные доказывают факт повышения риска смерти у пациентов с ОА.

Каковы же современные взгляды на ОА? В последние 20 лет наибольшее распространение получило определение, предложенное в 1995 г. К.Е. Kuettner и соавт. [14]: ОА — гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящими к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов суставов (субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава, периапартулярных мышц). Накопленные в последнее время знания о роли врожденного иммунитета и воспаления в патогенезе ОА позволили предложить новое определение этого заболевания (OARSI, 2015), согласно которому ОА — *расстройство с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроразрушении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы*. Первоначально расстройство проявляется на молекулярном уровне (аномальный тканевый метаболизм) с последующими анатомическими и/или физиологическими изменениями (деградация хряща, костное ремоделирование, формирование остеофитов, воспаление в суставах и потеря нормальной их функции), завершением которых может быть болезнь. Слабовыраженное воспаление, индуцированное метаболическим синдромом, особенности врожденного иммунитета и инфламэйджинг (англ. *inflammation* воспаление + *aging* старение) — одни из основных недавно установленных аргументов в пользу воспалительной теории ОА [15, 16].

Сегодня известно, что развитие и дальнейшее прогрессирование ОА являются результатом взаимодействия мно-

жества внутренних и внешних факторов (генетических, биохимических, механических). Базовые внутренние (эндогенные) факторы риска ОА — возраст, пол, раса, наследственная предрасположенность. К ведущим внешним (экзогенным) факторам риска относят травмы суставов, повышенный индекс массы тела, ожирение, чрезмерную механическую нагрузку. Биохимические факторы риска ОА могут быть обусловлены как приобретенными, так и унаследованными отклонениями в деятельности клеток и тканей сустава, например повышенной продукцией интерлейкина (ИЛ) 1 синовиоцитами, а также других тканей, в частности избыточной продукцией адипокинов в жировой ткани при ожирении. Не вызывает сомнения, что во всех случаях в развитии и прогрессировании заболевания играет роль комбинация биохимических и биомеханических факторов [16]. Любая неадекватная механическая нагрузка на сустав (механический стресс), воздействуя на механорецепторы, находящиеся на поверхности суставных клеток, может спровоцировать активацию внутриклеточных сигналов (ионных каналов, интегринов) [15]. При достижении определенного порога эти сигналы могут привести к избыточной экспрессии хондроцитами и субхондральными костными клетками воспалительных растворимых медиаторов, таких как простагландины (ПГ), хемокины и цитокины. Внутриклеточно преобразование механического сигнала в синтез медиаторов воспаления опосредуется активацией индуцибельных сигнальных путей, преимущественно транскрипционного ядерного фактора NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназы. Механический стресс тесно связан с окислительным стрессом. В экспериментальных исследованиях установлено, что механическая сила, действующая на суставной хрящ, индуцирует хондроциты к синтезу избыточного количества реактивных форм кислорода (ROS), которые вызывают окислительный стресс и связаны с катаболическими факторами. Механический стресс, воздействуя на суставной хрящ, порождает окислительное повреждение ДНК хондроцитов, что приводит к снижению регуляции клеточной активности и индукции апоптоза хондроцитов [17]. Таким образом, хроническая избыточная выработка ROS хондроцитами, вызванная действием механической силы на хрящ, играет важную роль в дегенерации хряща при ОА.

Несмотря на многофакторность происхождения ОА, патологические изменения в пораженных суставах имеют общие черты с развитием типичной клинической картины ОА, проявляющейся болью, деформацией и нарушением функции суставов. Морфологически ОА характеризуется прогрессирующей дегенерацией суставного хряща с последующим уменьшением суставной щели, склерозированием субхондральной кости (костной атрофией), образованием остеофитов и синовиальным воспалением. Патология хряща на клеточном и тканевом уровнях проявляется дисбалансом процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса (ВКМ), обусловленным изменениями метаболической активности хрящевых клеток — хондроцитов. Регуляция функции хондроцитов осуществляется сложным комплексом гуморальных механизмов путем их взаимодействия с рецепторным аппаратом хрящевых клеток. Метаболическую активность хондроцитов регулируют сигналы, генерируемые различными биологически активными веществами — цитокинами, ростовыми фактора-

ЛЕКЦИЯ

ми (РФ) и др. Под их влиянием повышается либо снижается интенсивность биосинтетических процессов в хряще, активируются или ингибируются матриксные металло-протеиназы (ММП), играющие ведущую роль в процессах деградации матрикса. При ОА в связи с доминированием воспалительных и катаболических сигналов над противовоспалительными и анаболическими сигналами процессы деградации ВКМ начинают преобладать над процессами синтеза. Цитокины, участвующие в метаболизме хрящевой ткани, условно делят на две группы. Первая включает цитокины, проявляющие анаболическую активность: инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 и трансформирующий фактор роста (ТФР) 3. Они стимулируют пролиферацию хондроцитов, синтез протеогликанов и коллагеновых волокон. Вторая включает цитокины, стимулирующие катаболические процессы в ВКМ: ИЛ1, фактор некроза опухолей (ФНО) и лейкоцитарный ингибиторный фактор. Эти цитокины подавляют синтез протеогликанов и коллагена, стимулируют процесс продукции ММП, свободных радикалов, ПГЕ2, индуцируют процессы деградации хряща, а также резорбции костной ткани и синовиального воспаления. Преобладающие воспалительные сигналы тормозят процессы синтеза ВКМ и способствуют увеличению продукции хондроцитами ферментов деградации матрикса, в том числе ММП, агреканиз и других протеаз, разрушающих хрящевую ткань. В остеоартритическом суставе определяется большое число провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ФНО α и т. д.) [6, 18]. Установлено, что при ОА хондроциты могут изменять свой фенотип, переходя в гипертрофированный фенотип, характеризующийся производством коллагена X типа, щелочной фосфатазы и ММП (ММП13, коллагеназы 3) [18]. По мере развития ОА наблюдаются гибель хондроцитов, а также их пролиферация, приводящая к образованию функционально несостоятельных клеток, которые не способны поддерживать нормальный обмен ВКМ [19, 20]. Эта функциональная несостоятельность частично может быть обусловлена снижением способности хондроцитов реагировать на стимуляцию РФ и вносит дополнительный вклад в дисбаланс процессов синтеза и деградации ВКМ [20].

Неотъемлемой частью патологического процесса при ОА являются изменения в костной ткани, в частности в субхондральной ткани [21, 22]. Они характеризуются нарушением ремоделирования субхондральной кости с усилением костной резорбции на ранних стадиях ОА и повышением костеобразования в дальнейшем. Существует теория, согласно которой изменения, происходящие в субхондральной кости, возможно, являются первичными и способны инициировать деградацию хряща [23, 24]. Это предположение основано на данных, свидетельствующих о способности субхондральной кости продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов и РФ, которые могут проникать в вышележащий хрящ (вследствие образования микротрещин хряща и сосудистой инвазии в зону кальцифицированного хряща) и вовлекаться в деградацию хрящевой ткани. В отличие от суставного хряща, при ОА в субхондральной кости процессы ремоделирования матрикса усиливаются [24, 25]. Общий объем субхондральной трабекулярной кости увеличивается в среднем на 10–15%, в первую очередь за счет утолщения и, возможно,

также некоторого увеличения числа трабекул. Эти изменения рентгенологически определяются как субхондральный склероз. Однако при этом минерализация кости уменьшается. Таким образом, плотность костей при ОА фактически уменьшается, а не увеличивается [26]. J.C. Buckland-Wright и соавт. [27] на основании количественной микрофокусной рентгенографии установили, что ранние анатомические изменения в суставах при ОА заключаются в уменьшении толщины субхондральной кортикальной пластины, что предшествует изменениям в толщине суставного хряща, оцениваемым радиологически как сужение суставного пространства. Остеофиты – костные разрастания на краях суставных поверхностей костей различной формы и размеров – являются чрезвычайно характерным для ОА рентгенологическим симптомом. Предполагается, что образование остеофитов может играть компенсаторную роль в перераспределении биомеханических сил для обеспечения защиты суставного хряща. Механизмы, отвечающие за образование остеофитов при ОА, окончательно не ясны. Следует отметить, что при ОА в субхондральной кости повышено содержание ТФР β , а также то, что при ОА остеобласты *in vitro* выделяют большее количество TGF β 1, чем нормальные остеобласты [28]. H.M. van Beuningen и соавт. [29] в экспериментальном исследовании на мышах показали, что в развитии ОА коленных суставов наряду с другими факторами могут быть задействованы ТФР β и ИЛ1 β . Существенная роль в патогенезе ОА принадлежит зоне кальцинированного хряща, активация которой может приводить к сосудистой инвазии и кальцификации неминерализованного хряща. Кроме непосредственного вмешательства в хрящевой метаболизм, она является «проводником» для цитокинов и РФ, проникающих в хрящ из субхондральной кости. Продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) стимулирует сосудистую инвазию субхондральной кости и в зоне кальцинированного хряща. СЭФР, склеростин, RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), остеопротегерин, урокиназный активатор плазминогена, ММП, ИЛ6 и ИЛ8 опосредуют костное ремоделирование и потенциально способствуют разрушению суставного хряща.

Такие клинические симптомы ОА, как припухлость/выпот в суставе и боль воспалительного характера, сопряжены с развитием синовиального воспаления. Предполагают, что синовиальное воспаление является вторичным по отношению к разрушению хрящевой ткани и связано с попаданием в полость сустава большого числа продуктов катаболизма. Деградируемые хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, в ответ на раздражение синовиальные макрофаги начинают продуцировать катаболические и провоспалительные медиаторы – ИЛ1, ФНО α , ИЛ6, ИЛ10, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Это является пусковым фактором для развития воспалительного процесса в синовии, что в свою очередь оказывает отрицательное влияние на суставной хрящ. Синовиальные воспалительные медиаторы активируют хондроциты, находящиеся в поверхностном слое суставного хряща, что приводит к повышению синтеза ММП и усилению процессов деградации хряща. Таким образом, при ОА формируется порочный круг воспаления в структурах сустава [30, 31].

Согласно базовой классификации, выделяют два основных патогенетических варианта ОА – первичный и

ЛЕКЦИЯ

вторичный. *Первичный ОА* был определен как идиопатический, т. е. он развивается в ранее неповрежденных суставах при отсутствии очевидного причинного механизма. *Вторичный ОА* имеет явную причину: травмы суставов, воспалительные и метаболические заболевания суставов (ревматоидный артрит, подагра и т. д.), инфекционные артриты и др. Новое понимание биохимии и молекулярной биологии хряща, субхондральной кости и других структур суставов послужило платформой для выделения различных фенотипических вариантов ОА. В настоящее время фенотипические варианты ОА рассматриваются в зависимости от факторов риска, этиологических и патогенетических механизмов, рентгенологических проявлений, а также клинических особенностей течения и прогрессирования ОА [32]. G. Hengero-Beaumont соавт. [33] предложили подразделить первичный ОА на три подвида (субтипа): *тип I* — генетически детерминированный, *тип II* — эстроген-зависимый, *тип III* — возраст-ассоциированный. По мнению авторов, все три субтипа первичного ОА связаны между собой. Генетические изменения, дефицит эстрогенов в период менопаузы и изменения, вызванные старением, играют решающую роль в молекулярных патофизиологических событиях, вовлеченных в процесс повреждения хряща и суставов, и, следовательно, в развитии ОА. Возраст-ассоциированный субтип ОА, с нашей точки зрения, находится в тесной взаимосвязи с метаболическим фенотипом ОА. Это широкий фенотип, включающий ОА, обусловленный ожирением. Существует мнение, что метаболический ОА может быть связан либо с метаболическим синдромом, либо с каждым из его компонентов [34]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что СД, дислипидемия, АГ могут быть независимыми факторами для развития ОА, даже при отсутствии ожирения. Метаболический ОА развивается у людей старше 45 лет (45–65 лет), ассоциирован с нарушением липидного обмена, окислительным стрессом и накоплением продуктов конечного гликозилирования. Многие из этих молекул участвуют в патофизиологии как ОА, так и метаболических нарушений, а продукция этих молекул вызвана слабовыраженным хроническим системным воспалением, развивающимся в результате клеточного старения.

Роль старения в развитии ОА

Старение и хроническое неспецифическое воспаление

По мере накопления знаний становится все более очевидным, что старение и основные хронические возрастные заболевания, в том числе ОА, имеют одни и те же основные молекулярные и клеточные механизмы [35–37]. В первую очередь они сопряжены со слабовыраженным хроническим системным воспалением. Для обозначения данного феномена группой ученых во главе с С. Franceschi [37] предложен термин «*инфламэйджинг*». Сегодня инфламэйджинг представляет собой широко принятую теорию старения. По основным признакам инфламэйджинг значительно отличается от острого воспаления, поскольку является хроническим, слабовыраженным, протекает бессимптомно и контролируется. Инфламэйджинг характеризуется повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ18 и ФНО α . Содержание этих цитокинов увеличивается с возрастом. У пожилых людей по сравнению с молодыми нередко выявляется повышение в 2–4 раза уровня

циркулирующих в крови ИЛ6, ФНО α , СРБ и сывороточного амилоида А [38, 39]. Глобальное возрастное системное воспаление во многих органах, в том числе в жировой ткани и ЦНС, принимает участие в патогенезе большинства ассоциированных заболеваний [36], однако до сих пор окончательно не выяснено, являются ли эти состояния причиной или следствием возрастного системного воспаления.

Повышенный уровень провоспалительных медиаторов, в частности ИЛ6, ИЛ18, высоко коррелирует с ожирением, сердечно-сосудистой патологией, нейродегенеративными заболеваниями и ОА [38]. Жировая ткань является активным метаболическим органом. Она продуцирует и аккумулирует не только гормональные вещества, но и ряд провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, ИЛ10, ТФР, лептин, адипонектин, резистин, ангиотензиноген) и протромботических факторов (ингибитор активации плазминогена 1), что дает основание расценивать ожирение как слабовыраженное воспалительное состояние [40]. Воспаление является одним из центральных патогенетических механизмов на всех этапах развития атеросклероза и его осложнений. У больных с ИБС наблюдается существенное повышение уровня ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ12 и ИЛ18, причем уровень ИЛ6 выше у пациентов с инфарктом миокарда [41]. При нейродегенеративных заболеваниях содержание провоспалительных цитокинов прямо коррелирует с клинической симптоматикой заболевания: так, у пациентов с клинической картиной болезни Альцгеймера при аутопсии мозга выявляется существенно более высокий уровень провоспалительных цитокинов, чем у лиц с болезнью Альцгеймера без клинических проявлений [42].

Какие механизмы задействованы в развитии возраст-ассоциированного хронического воспаления, окончательно не установлено. В качестве возможных механизмов рассматривают дисрегуляцию сигнального пути NF- κ B, нарушение функции митохондрий, приводящее к чрезмерному образованию активных форм кислорода, накопление стареющих клеток, а также снижение с возрастом аутофагии [38]. Базовым фактором развития возрастного хронического воспаления является общее старение системы иммунитета, обозначаемое термином «*иммуносенесценция*» (англ. *immunosenescence* — старение иммунитета) [43, 44]. Старение иммунитета характеризуется снижением способности иммунной системы отвечать на воздействие чужеродных антигенов, а также снижением способности поддерживать толерантность к аутоантигенам. Старение врожденного иммунитета в первую очередь проявляется уменьшением продукции клеточного супероксида и способности клетки к фагоцитозу. Старение приобретенного иммунитета характеризуется инволюцией тимуса и снижением ответа на новые антигенные стимулы, изменением клеточной памяти. Постоянная экспозиция набора антигенов (бактериальных, вирусных, экзогенных и эндогенных аутобелков) приводит к постепенному уменьшению активности наивных Т-лимфоцитов. При этом накапливаются Т-клетки памяти и эффекторные CD8 $^{+}$, CD28 $^{-}$ Т-клетки, которые секретируют повышенное количество провоспалительных цитокинов. Также существенным следствием хронического влияния антигенов является прогрессирующая активация макрофагов и связанных с ними клеток многих органов и тканей, что обуславливает

ЛЕКЦИЯ

неустойчивые кооперативные взаимодействия между провоспалительным ответом и активностью противовоспалительных белков. *С этой точки зрения инфламэйджинг рассматривают как следствие ремоделирования врожденной и приобретенной иммунной системы, результатом которого является хроническая продукция воспалительных цитокинов.* Таким образом, старение связано со сложной реконструкцией иммунной системы, часто в направлении ослабления иммунной компетенции и, следовательно, с парадоксальным сосуществованием хронического воспаления и иммунодефицита.

Определенную роль в развитии инфламэйджинга отводят транскрипционному фактору NF-κB, принимающему участие в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в иммунный ответ, дифференциацию клеток, апоптоз, воспаление и онкогенез [45, 46]. NF-κB является центральным компонентом клеточного ответа на повреждение, стресс и воспаление. Хроническая активация NF-κB наблюдается при многочисленных возрастных заболеваниях, в том числе при ОА, мышечной атрофии, рассеянном склерозе, атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, СД, деменции, остеопорозе и онкологических заболеваниях [15, 47].

Процесс старения организма тесно связан с нарушением функции эндокринной системы — изменением экскреции гормонов (эстрогенов, прогестерона, инсулина, глюкагона, андрогенов, тестостерона, тироксина, глюкокортикоидов, адреналина, кортизола, минералокортикоидов) и РФ. РФ являются биологически активными соединениями, стимулирующими или ингибирующими деление и дифференцировку различных клеток, и основными переносчиками митогенного сигнала клетки [48, 49]. РФ продуцируются неспецифическими клетками, находящимися во многих тканях, а эффекты РФ реализуются через паракринные и аутокринные механизмы. Система РФ включает: полипептидные РФ; специфические клеточные рецепторы; связывающие белки, регулирующие количество РФ, действующие на клетки-мишени. Основные РФ: ИФР, эпидермальный фактор роста, СЭФР, фактор роста тромбоцитов, ТФР, колониестимулирующий фактор роста, фактор роста нервов [50].

Развитию хронического воспаления и прогрессированию различных заболеваний может способствовать имеющееся при старении усиление окислительного стресса [51, 52]. Хорошо известно, что старение связано с увеличением в тканях уровня циркулирующих в крови активных форм кислорода (АФК), а также со снижением противокислительной способности. Повышенный уровень АФК может способствовать развитию возрастных изменений в клетках и тканях за счет окислительного повреждения белков, липидов и ДНК. Источниками АФК, способствующими развитию окислительного стресса и окислительного повреждения, могут быть как свободные радикалы, образующиеся как побочные продукты аэробного метаболизма, так и АФК, генерирующиеся в ответ на специфические стимулы, например РФ и цитокины. АФК, высвобождающиеся во время воспаления, в свою очередь вызывают окислительные повреждения, а также способствуют высвобождению дополнительных inflammaging-цитокинов [35, 36, 53].

Немалую роль в патогенезе старения и заболеваний, ассоциированных с возрастом, играет накопление в раз-

личных тканях продуктов гликации коллагена, так называемых AGE-продуктов (Advanced Glycation End products) [54]. Конечные продукты гликирования, образующиеся при неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса. Внеклеточное накопление AGE-продуктов изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матриксноклеточных взаимодействий. Они атакуют долгоживущие белки, преимущественно коллаген, связываются с ними и повреждают их, нарушая их функциональные свойства. Более того, они являются триггерами воспаления — могут активировать клетки, стимулируя образование провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода. Формирование AGE-продуктов приводит к активации различных сигнальных путей, при участии серии рецепторов, находящихся на поверхности клеток [55]. Из AGE-рецепторов наиболее изучен мультисубъединичный рецептор для продуктов конечного гликозилирования (RAGE). RAGE экспрессируется в небольших количествах в нормальных тканях, но в случае дисрегуляции он активируется в местах накопления. RAGE может играть двойную роль в воспалительной реакции: 1) взаимодействие RAGE на поверхности лейкоцитов или эндотелиальных клеток с его лигандами приводит к активации клеток с участием NF-κB; 2) на эндотелиальных клетках RAGE могут функционировать в качестве адгезивного рецептора, который непосредственно взаимодействует с лейкоцитарными SS2-интегринами, тем самым напрямую вовлекаясь в рекрутинг воспалительных клеток [56].

Изменения в костно-мышечной системе, обусловленные процессом старения

Возрастные изменения, способствующие развитию ОА, происходят как в тканях самого сустава, так и в окружающих и функционально сопряженных с ним структурах опорно-двигательного аппарата [57]. Изменения в хрящевой ткани сустава, обусловленные старением, на макроскопическом уровне включают: истончение, пожелтение, износ поверхности хряща и появление шероховатостей. Износ поверхности и шероховатость наблюдаются в областях, испытывающих особые нагрузки, наиболее ярко это проявляется в коленном суставе и в области коленной чашечки. На молекулярном уровне это выражается в постепенной потере хрящевого матрикса, уменьшении гидратации хряща, изменении количества и качества хрящевых клеток [58]. D. Parsch и соавт. [59] при исследовании *in vivo* хондроцитов у людей старшего возраста выявили укорочение в них теломер. Некоторые исследователи предполагают, что этот феномен связан с повреждением ДНК вследствие воздействия активных форм кислорода [52]. Существенно меняется и функциональная активность хрящевых клеток [58]. Старение хондроцитов приводит к изменению активности и экспрессии регуляторных белков, контролирующих рост и пролиферацию [59]. Хондроциты стареющего хряща начинают проявлять более выраженную катаболическую и менее выраженную анаболическую активность. С.В. Forsyth и соавт. [60] установили, что продукция хондроцитами цитокинов и ММП также меняется: стимуляция культуры клеток, взятых у пожилых людей, катаболическим цитокином ИЛ1β привела к секреции большого количества ММП13, главного медиатора расщепления коллагена II типа. Также

ЛЕКЦИЯ

показано, что в стареющих хондроцитах снижается пролиферативный и анаболический ответ на воздействие РФ. Так, P.A. Guerne и соавт. [61] выявили связанное с возрастом уменьшение нормального митогенного ответа клеток на воздействие нескольких различных РФ. Таким образом, суставные хондроциты демонстрируют возрастное снижение пролиферативной и синтетической способности при сохранении способности к продукции провоспалительных медиаторов и ферментов, разрушающих матрикс. По мнению F.R. Loeser [58], эти изменения характерны для стареющего секреторного фенотипа и, скорее всего, являются следствием внешнего стресс-индуцированного старения, обусловленного окислительным стрессом, а не эндогенного репликативного старения.

Накопление AGE-продуктов во ВКМ является одним из наиболее важных возрастных изменений в суставном хряще, существенно влияющим на функцию хрящевой ткани [6]. Установлено, что накопление конечных продуктов гликирования также способствует предрасположенности к ОА [62, 63]. AGE-продукты оказывают отрицательное воздействие на метаболизм хряща, его клеточные характеристики и биомеханические свойства, ставя под угрозу целостность матрикса и предрасполагая к развитию ОА. Накопление AGE увеличивает жесткость и ломкость хряща при уменьшении синтеза и усилении процессов деградации хрящевого матрикса, что приводит к нарушениям механической прочности хряща. Существует предположение, что в патогенезе ОА немалую роль играют сигнальные молекулы RAGE хондроцита [64]. AGE-продукты вызывают быстрое увеличение количества RAGE на хондроцитах (экспериментально установлено, что в остеоартритическом хряще уровень RAGE намного выше, чем в контроле), которые усиливают свою метаболическую активность, приводя к деградации хряща. Лиганды RAGE стимулируют продукцию хондроцитами медиаторов воспаления и ММП13 [65].

Таким образом, старение хондроцитов ассоциировано с изменением секреторного фенотипа клеток и их метаболической активности с увеличением продукции медиаторов воспаления и ферментов деградации хрящевого матрикса, характерных для стареющего секреторного фенотипа клеток. В свою очередь старение ВКМ оказывает влияние на функцию хондроцитов и способствует уменьшению гомеостаза хряща. Оксидативный стресс и повреждения, связанные с возрастом, могут играть центральную роль в старении хряща путем модуляции клеточных сигнальных путей, регулирующих анаболическую и катаболическую активность [58].

Помимо изменения качества и функциональных свойств суставного хряща, старение сопровождается нарушением структуры и функции других компонентов сустава, в первую очередь костной ткани и связок [6]. По мере старения затрудняется процесс ремоделирования костной ткани, процессы резорбции постепенно начинают преобладать над процессами образования кости. В трубчатых костях происходит рассасывание костного вещества на внутренней поверхности диафиза, в результате чего расширяется костномозговая полость. Вместе с тем происходит отложение костного вещества на внешней поверхности диафиза, под надкостницей. При этом костеобразование лишь частично компенсирует потерю костного вещества [66, 25]. Помимо

этого, с возрастом снижается минерализация субхondральной кости, что может отрицательно сказаться на системе взаимоотношений кость — хрящ [67].

Существенное влияние на ухудшение функции суставов оказывают нарастающие с возрастом снижение мышечной массы (саркопения), уменьшение проприоцептивной чувствительности и равновесия, нестабильность сухожильно-связочного аппарата [49]. У пожилых людей меняется мышечная архитектура, связки становятся более ригидными и менее устойчивыми к нагрузке [68]. Уменьшение мышечной силы и нарушение механических свойств сухожильно-связочно-мышечного аппарата приводит к снижению стабильности суставов.

Таким образом, старение и ОА имеют общие каскады внутриклеточной сигнальной транскрипции. Хроническое неспецифическое воспаление и метаболические нарушения существенно вовлечены в патогенез как старения, так и ОА.

Заключение

Многочисленными эпидемиологическими исследованиями установлено, что ОА развивается далеко не у всех пожилых людей и не все суставы в равной степени подвержены этому заболеванию. Рентгенологические признаки поражения минимум одного сустава присутствуют примерно у 80% людей в возрасте 60 лет, однако во многих таких случаях нет клинических симптомов, свойственных ОА (боли в суставах и ограничения их функции) [3, 69].

Старение изменяет организм человека на молекулярном и функциональном уровнях. Процесс нормального старения не является болезнью, но делает организм человека и, в частности, скелетно-мышечную систему уязвимым к возраст-ассоциированным изменениям. Нарушение процессов обновления клеток, модификации матрикса и старение иммунной системы отрицательно влияют на способность соединительной ткани к восстановлению. Метаболические и структурные изменения, происходящие в хряще и других тканях опорно-двигательного аппарата при старении, служат благоприятной платформой для дальнейшего развития и прогрессирования ОА [36]. Возрастные изменения в костно-мышечной системе наряду с другими факторами риска, например, такими как аномальная биомеханика, травма сустава, генетика, ожирение, действие которых до определенного времени может не реализоваться, способствуют развитию ОА.

Старение и ОА тесно связаны между собой, но при этом они являются независимыми процессами [70]. Индивидуальная уязвимость или устойчивость индивида к инфламэйджингу определяется комплексом взаимосвязанных генетических, экологических и возрастных факторов, включающих полиморфизм в промоторных областях генов цитокинов, цитокиновых рецепторов и антагонистов, снижение способности клеток к аутофагии и возрастание склонности к накоплению жировой ткани по мере старения. Повлиять на возрастной фактор пока не представляется возможным. Однако некоторые изменения в организме человека, сопровождающие процесс старения и играющие определенную роль в развитии и прогрессировании ОА, потенциально обратимы и их можно рассматривать в качестве возможных точек приложения для эффективной профилактики и комплексной терапии ОА и других возраст-ассоциированных заболеваний у пожилых людей.

ЛЕКЦИЯ

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of disabilities and associated health conditions among adults – United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001 Feb 23;50(7):120-5.
2. Лазебник ЛБ. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993-6. [Lazebnik LB. Ageing and polymorbidity. *Consilium Medicum.* 2005;7(12):993-6. (In Russ.)].
3. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jan;18(1):24-33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010. Epub 2009 Sep 2.
4. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum.* 1995 Aug;38(8):1134-41.
5. Chaganti RK, Lane NE. Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011 Sep;4(3):99-104. doi: 10.1007/s12178-011-9088-5.
6. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010 Aug;26(3):371-86. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.002.
7. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 11;162(20):2269-76.
8. Мендель ОИ, Наумов АВ, Вёрткин АЛ и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинико-патогенетические взаимосвязи. Успехи геронтологии. 2010;23(2):304-17. [Mendel' OI, Naumov AV, Vertkin AL, et al. Osteoarthritis and cardiovascular disease in the elderly: clinical and pathogenetic interrelations. *Uspekhi gerontologii.* 2010;23(2):304-17. (In Russ.)].
9. Saltman DC, Sayer GP, Whicker SD. Co-morbidity in general practice. *Postgrad Med J.* 2005 Jul;81(957):474-80.
10. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
11. Hochberg MC. Mortality in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S120-4.
12. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
13. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Nov;22(11):1826-32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
14. Kuettner KE, Goldberg VM & Surgeons, A. A. O. O. Osteoarthritic disorders: workshop, Monterey, California, April 1994. Rosemont: The Academy Orthopedic Surgeons Symposium Series; 1995. P. 27-45.
15. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Jan;21(1):16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012. Epub 2012 Nov 27.
16. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
17. Naoko Yui, Kazuo Yudoh, Hiroto Fujiya, Haruki Musha. Mechanical and oxidative stress in osteoarthritis. *J Phys Fitness Sports Med.* 2016;5(1):81-6.
18. Sandell LJ, Aigner T. Articular cartilage and changes in arthritis. An introduction: cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res.* 2001;3(2):107-13. Epub 2001 Jan 22.
19. Aigner T, Kim HA, Roach HI. Apoptosis in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004 Aug;30(3):639-53, xi.
20. Kühn K, D'Lima DD, Hashimoto S, Lotz M. Cell death in cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 Jan;12(1):1-16.
21. Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthrosis? *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Nov;29(4):675-85.
22. Lajeunesse D, Massicotte F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Mod Rheumatol.* 2003 Mar;13(1):7-14. doi: 10.3109/s101650300001.
23. Burr DB. The importance of subchondral bone in the progression of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004 Apr;70:77-80.
24. Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1282-9. doi: 10.1002/art.37896.
25. Yamada K, Healey R, Amiel D, et al. Subchondral bone of the human knee joint in aging and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 May;10(5):360-9.
26. Karsdal MA, Sondergaard BC, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin affects both bone and cartilage: a dual action treatment for osteoarthritis? *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1117:181-95.
27. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Macfarlane DG. Fractal signature analysis measures cancellous bone organization in macroradiograph of patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996 Oct;55(10):749-55.
28. Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can altered production of interleukin 1-β, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroup of osteoarthritic patients? *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 Jun;10(6):491-500.
29. Van Beuningen HM, van der Kraan PM, Arntz OJ, van den Berg WB. Transforming growth factor-beta 1 stimulated articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest.* 1994;71:279-90.
30. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Nov;6(11):625-35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
31. Sturmer T, Brenner H, Koenig W, et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis.* 2004 Feb;63(2):200-5.
32. Castaneda S, Roman-Blas JA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247. Epub 2013 Jul 22.
33. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Castaneda S, Jimenez SA. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Oct;39(2):71-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.03.006. Epub 2009 Jul 9.
34. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013 Dec;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007. Epub 2013 Oct 29.
35. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan.* 2013 May 2;2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8.
36. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
37. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):92-105. Epub 2006 Nov 20.
38. Howcroft TK, Campisi J, Louis GB, et al. The role of inflammation in age-related disease. *Aging (Albany NY).* 2013 Jan;5(1):84-93.
39. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004 May;39(5):687-99.
40. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM.* 2006 Sep;99(9):565-79. Epub 2006 Aug 17.
41. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006 Apr;86(2):515-81.

ЛЕКЦИЯ

42. Giunta B, Fernandez F, Nikolic WV, et al. Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2008 Nov 11;5:51. doi: 10.1186/1742-2094-5-51.
43. Candore G, Balistreri CR, Bulati M, et al. Immune-inflammatory responses in successful and unsuccessful ageing. *J Gerontol*. 2009;57:145-52.
44. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, et al. Oxidative stress, inflammaging and immunosenescence. *J Proteomics*. 2011 Oct 19;74(11):2313-23. doi: 10.1016/j.jprot.2011.06.005. Epub 2011 Jun 21.
45. Chen F, Bower J, Demers LM, Shi X. Signal Transduction of NF-kB Activation. *Atlas Genet Cytogenet oncol Haematol*. 2002; 6(2):156-170. doi: 10.4267/2042/37857.
46. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D. NF-kappaB signaling pathway and its therapeutic implications in human diseases. *Int Rev Immunol*. 2008;27(5):293-319. doi: 10.1080/08830180802276179.
47. Tilstra JS, Robinson AR, Wang J, et al. NF-kB inhibition delays DNA damage-induced senescence and aging in mice. *J Clin Invest*. 2012 Jul;122(7):2601-12. doi: 10.1172/JCI45785. Epub 2012 Jun 18.
48. Giordano R, Forno D, Zinna D, et al. Human ageing and the growth hormone/insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) Axis – the impact of growth factors on dementia. *Open Endocrin J*. 2012;6(Suppl. 1: M8):49-61.
49. Kim KS, Seu YB, Baek SH, et al. Induction of cellular senescence by insulin-like growth factor binding protein-5 through a p53-dependent mechanism. *Mol Biol Cell*. 2007 Nov;18(11):4543-52. Epub 2007 Sep 5.
50. Кишкун АВ. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 906 с. [Kishkun AV. *Biologicheskii vozrast i starenie: vozmozhnosti opredeleniya i puti korrektsii. Rukovodstvo dlya vrachei* [Biological age and aging: possible definitions and ways of correction. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 906 p.]
51. Goto M. Inflammaging (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? *Biosci Trends*. 2008 Dec;2(6):218-30.
52. Анисимов ВН. Молекулярные и физиологические механизмы старения. 2-е изд. Санкт-Петербург: Наука; 2008. 481 с. [Anisimov VN. *Molekulyarnye i fiziologicheskie mekhanizmy stareniya* [Molecular and physiological mechanisms of aging]. 2nd ed. Saint-Petersburg: Nauka; 2008. 481 p.]
53. Khatami M, editor. Inflammation, Chronic Diseases and Cancer – Cell and Molecular Biology, Immunology and Clinical Bases. InTech; 2012. 442 p.
54. Luevano-Contreras C, Chapman-Novakofski K. Dietary advanced glycation end products and aging. *Nutrients*. 2010 Dec;2(12):1247-65. doi: 10.3390/nu2121247. Epub 2010 Dec 13.
55. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol*. 2014 Jan 9;2:411-29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016. eCollection 2014.
56. Chavakis T, Bierhaus A, Nawroth PP. RAGE (receptor for advanced glycation end products): a central player in the inflammatory response. *Microbes Infect*. 2004 Nov;6(13):1219-25.
57. Loeser RF. Aging Cartilage and Osteoarthritis cartilage: Difference and Shared Mechanisms. In: Sharma L, Berenbaum F, editors. *Osteoarthritis: a companion to Rheumatology*. Mosby; 2007. P. 77-84.
58. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):971-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002. Epub 2009 Mar 12.
59. Parsch D, Brummendorf TH, Richter W, Fellenberg J. Replicative aging of human articular chondrocytes during ex vivo expansion. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov;46(11):2911-6.
60. Forsyth CB, Cole A, Murphy G, et al. Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Sep;60(9):1118-24.
61. Guerne PA, Blanco F, Kaelin A, et al. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes in aging and development. *Arthritis Rheum*. 1995 Jul;38(7):960-8.
62. Saudek DM, Kay J. Advanced Glycation Endproducts and Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Feb;5(1):33-40.
63. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. Ageing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep;15(5):616-22.
64. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):253-63.
65. DeGroot J, Verzijl N, Wènting-Van Wijk MJ, et al. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: the role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2562-71.
66. Ding M. Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic subchondral bone issues. *Acta Orthop Suppl*. 2010 Feb;81(340):1-53. doi: 10.3109/17453671003619037.
67. Dehning KA, Roessler BJ, Morris MD. Correlating chemical changes in subchondral bone mineral due to aging or defective type II collagen by Raman spectroscopy. Progress in Biomedical Optics and Imaging. *Proceedings of SPIE*. 2007;(8)7: Article number 64301B.
68. Narici MV, Maffulli N, Maganaris CN. Ageing of human muscles and tendons. *Disabil Rehabil*. 2008;30(20-22):1548-54. doi: 10.1080/09638280701831058.
69. Lawrence JS, Bremner JM, Bier F. Osteoarthritis: Prevalence in population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis*. 1966 Jan;25(1):1-24.
70. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412.

Поступила 10.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования)

Каратеев Д.Е.¹, Абдулганиева Д.И.², Бабаева А.Р.³, Баранов А.А.⁴, Евстигнеева Л.П.⁵, Иванова О.Н.⁶, Лукина Г.В.^{1,7}, Лучихина Е.Л.¹, Мазуров В.И.⁸, Мисиюк А.С.¹, Семагина О.В.⁹, Сизиков А.Э.¹⁰, Сороккая В.Н.¹¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия; ³Городская клиническая больница №4, Волгоград, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия; ⁶ГБУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия; ⁷ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ⁸ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ГБУЗ «Самарская областная больница им. М.И. Калинина», Самара, Россия; ¹⁰ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» СО РАН, Новосибирск, Россия; ¹¹ГБУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²420064, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138; ³400065, Волгоград, Ополченская ул., 40; ⁴150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; ⁶394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ⁷111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ⁸191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ⁹443095, Самара, Ташкентская ул., 159; ¹⁰630047, Новосибирск, ул. Залесского 2/1; ¹¹300053, Тула, ул. Яблочкова, 1а

Тофацитиниб (ТОФА) — представитель нового класса таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП) — перспективное средство для лечения ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных заболеваний.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии ТОФА в комбинации с метотрексатом (МТ) и другими с-БПВП в реальной клинической практике у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии.

Пациенты и методы. В 6-месячное российское многоцентровое исследование функции и качества жизни у больных резистентным РА был включен 101 больной: 18 мужчин и 83 женщины, средний возраст — $51,03 \pm 11,28$ года, средняя длительность болезни — $105,4 \pm 81,43$ мес, позитивных по ревматоидному фактору (РФ) — 89,1%, позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 74,7%. 93 (92,1%) из этих пациентов закончили 24-недельный период исследования. ТОФА назначали как во втором ряду терапии (после неудачи терапии с-БПВП; $n=74$), так и в третьем ряду терапии (после неудачи терапии с-БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами — ГИБП; $n=74$). Изучали исходы болезни по оценке пациента: индексы RAPID3, HAQ, EQ-5D.

Результаты. Все три индекса демонстрировали выраженную положительную динамику через 3–6 мес после начала терапии. Оценка состояния больного как достижение низкой активности заболевания или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпала с оценкой по индексу DAS28-СОЭ в 60% случаев, а с оценкой по индексу SDAI в 68%. Достижение минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6 мес составило 79,6 и 30,1% соответственно. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес — $0,162 \pm 0,21$. Достоверных различий между группами пациентов, которым ТОФА назначали во втором и третьем ряду терапии, по большинству показателей не зарегистрировано, за исключением индекса EQ-5D к 6 мес.

Выводы. Результаты нашего многоцентрового исследования на значительном отечественном материале подтвердили выраженное положительное действие ТОФА, назначаемого как во втором (после неудачи терапии с-БПВП), так и в третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) ряду терапии, на оценку больными РА активности болезни, функциональную способность в повседневной жизни и качество жизни.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; функциональная способность; качество жизни; тофацитиниб.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев ДЕ, Абдулганиева ДИ, Бабаева АР и др. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2017;11(1):12–18.

The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study

Karateev D.E.¹, Abduganieva D.E.², Babaeva A.R.³, Baranov A.A.⁴, Evstigneeva L.P.⁵, Ivanova O.N.⁶, Lukina G.V.^{1,7}, Luchikhina E.L.¹, Mazurov V.I.⁸, Misiyuk A.S.¹, Semagina O.V.⁹, Sizikov A.E.¹⁰, Sorotskaya V.N.¹¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia; ³City Clinical Hospital Four, Volgograd, Russia; ⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia; ⁶Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh, Russia; ⁷Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ⁹M.I. Kalinin Samara Regional Hospital, Samara, Russia; ¹⁰Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; ¹¹Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²138, Orenburgsky Road, Kazan, Republic of Tatarstan 420064; ³40, Opolchenskaya St., Volgograd 400065; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁵185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; ⁶151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066; ⁷86, Shosse Entuziastov, Moscow 111123; ⁸41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ⁹159, Tashkentskaya St., Samara 443095; ¹⁰2/1, Zalesky St., Novosibirsk 630047; ¹¹1a, Yablochkov St., Tula 300053

Tofacitinib (TOFA), a representative of a new class of targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (s-DMARD), is a promising drug for treating rheumatoid arthritis (RA) and other immune inflammatory diseases.

Objective: to evaluate the efficiency and safety of therapy with TOFA in combination with methotrexate (MTX) and other s-DMARDs in real clinical practice in patients with active RA and previous ineffective therapy.

Patients and methods. A 6-month Russian multicenter study of function and quality of life enrolled 101 patients with resistant RA: 18 men and 83 women; mean age, 51.03±11.28 years; mean disease duration, 105.4±81.43 months; rheumatoid factor-positive individuals (89.1%); and anticyclic citrullinated peptide antibody-positive ones (74.7%). 93 (92.1%) of these patients completed a 24-week study. TOFA was used as both second-line drug (after failure of therapy with s-DMARD) (n=74) and as a third-line drug (after failure of therapy with s-DMARDs and biological agents (BAs) (n=74). The tools RAPID3, HAQ, and EQ-5D were used to determine disease outcomes from a patient's assessment.

Results. All the three tools demonstrated significant positive changes at 3–6 months following therapy initiation. RAPID3 scores for the status of a patient achieving a low disease activity or remission coincided with the mean DAS28-ESR and SDAI scores in 60% and 68% of cases, respectively. The achievement rates of the minimally clinically significant improvement ($\Delta\text{HAQ} \geq 0.22$) and functional remission ($\text{HAQ} \leq 0.5$) at 6 months of TOFA therapy were 79.6 and 30.1%, respectively. The mean change value in EQ-5D scores over 6 months was -0.162 ± 0.21 . There were no significant between the groups of patients who used TOFA as a second- or third-line agent in the majority of indicators, except EQ-5D scores at 6 months.

Conclusions. The results of our multicenter study using considerable Russian material confirmed the pronounced positive effect of TOFA used as a second-line agent (after s-DMARD failure) and a third-line agent (after s-DMARD and BA failure) on patients' assessment of disease activity, functional ability in daily life, and quality of life.

Key words: rheumatoid arthritis; functional ability; quality of life; tofacitinib.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE, Abduganieva DI, Babaeva AR, et al. The effect of tofacitinib on function and quality of life indicators in patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in real clinical practice: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):12–18.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-12-18>

В последние годы в ревматологии, как и в других областях медицины, интенсивно развивается направление, связанное с изучением и применением на практике методов объективизации субъективного восприятия пациентом проявлений и исходов своего заболевания [1–3]. Речь идет о так называемых patient-related outcomes — буквально «исходах болезни, связанных с пациентом». Оценка самим пациентом симптомов болезни, функциональных нарушений и качества жизни в настоящее время входит в обязательный набор параметров, которые исследуются в клинических испытаниях лекарственных препаратов, а также в большинстве наблюдательных исследований, в первую очередь при рев-

матоидном артрите (РА). Это особенно важно при проведении исследований новых препаратов, поскольку позволяет более комплексно оценить влияние инновационной методики на состояние пациента.

Новое направление фармакотерапии связано с применением ингибиторов Янус-киназ [4], представленных препаратом Тофацитиниб¹ (ТОФА), который в России зарегистрирован для лечения среднетяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетических базисных противовос-

¹Яквинус® (Пфайзер Мэньюфэкчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия), рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

палительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (МТ). ТОФА — низкомолекулярный препарат для приема внутрь, назначался в дозе 5 мг 2 раза в день (возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день) как в сочетании с МТ, так и в виде монотерапии. ТОФА имеет уникальный механизм действия, связанный с обратимой блокадой внутриклеточного сигнального пути [4], по биологическим эффектам и терапевтическим характеристикам близок к генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), что продемонстрировано и российскими исследованиями [5–8].

Данная работа представляет собой открытое 6-месячное наблюдательное исследование эффективности и безопасности ТОФА у больных активным РА из 10 различных регионов Российской Федерации.

Целью исследования является оценка эффективности и безопасности терапии ТОФА в комбинации с МТ и другими с-БПВП в реальной клинической практике у больных активным РА с недостаточной эффективностью предшествующей терапии. Недавно опубликованы основные результаты исследования [9].

В настоящей статье приводится информация об оценке пациентами, получавшими ТОФА в данном многоцентровом исследовании, симптомов РА, функциональных нарушений и качества жизни.

Пациенты и методы. Критерии включения и исключения, клиническая характеристика группы пациентов, терапия до включения в исследование и продолжавшаяся на фоне лечения ТОФА описаны в предыдущей публикации [9].

Характеристика группы пациентов и терапии

В исследовательскую группу включен 101 пациент с активным РА в 10 исследовательских центрах из 10 городов Российской Федерации, исследование координировала рабочая группа ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва). Соотношение мужчин и женщин составило 1:4,6, средний возраст пациентов — $51,03 \pm 11,27$ года, большинство больных находились в развернутой и поздней стадиях РА, длительность болезни достигала в среднем 8,8 года. Индексы активности соответствовали высокой активности РА (DAS28 — $6,07 \pm 1,005$, SDAI — $37,903 \pm 13,285$). Частота выявления ревматоидного фактора (РФ) составила 89,1%, анти-тел к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) — 74,7%, эрозивного артрита — 83,2%. До включения в исследование все больные получали с-БПВП (в среднем 1,74 препарата в анамнезе), наиболее часто применялся МТ (99%), в том числе продолжали терапию МТ на момент включения в исследование 75 (74,3%) больных, средняя доза МТ составила $16,21 \pm 3,79$ мг/нед. Различные ГИБП в анамнезе получали 20 (19,8%) пациентов, в том числе 6 больных — 2–3 ГИБП.

Из 101 пациента закончили 24-недельный период исследования 93 (92,1%). У 8 (7,9%) больных исследуемый препарат был отменен досрочно в среднем через $2,75 \pm 0,71$ мес (у 7 больных — после 3 мес лечения, у 1 больного — после 1 мес), причины отмены: недостаточный ответ на лечение — у 4 (3,96%), нежелательные явления — у 2 (1,98%) и отзыв информированного согласия — у 2 (1,98%) больных. Клиническая характеристика 93 пациентов, закончивших 6-месячный период наблюдения, представлена в табл. 1.

Всем пациентам была назначена терапия ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день перорально в комбинации с МТ. Также в

исследование могли быть включены пациенты с непереносимостью МТ, которые получали комбинацию с другими с-БПВП или монотерапию ТОФА в дозе 10 мг/сут (5 мг 2 раза в день) перорально. ТОФА назначали в качестве препарата второго ряда (после неудачи терапии с-БПВП) 81 (80,2%) больному и в качестве препарата третьего ряда (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) 20 (19,8%). Процедуры, которые применялись при обследовании больных, соответствовали Российским клиническим рекомендациям и рутинной клинической практике [9]. Каждые 3 мес пациентов осматривал ревматолог и проводилось лабораторно-инструментальное обследование; на основании динамики индексов активности, рекомендованных для оценки клинической ремиссии и низкой активности заболевания (НАЗ) [10], оценивали успех терапии; при необходимости было возможно повышение дозы ТОФА до 20 мг/сут (5 мг 2 раза в день). В период исследования допускалась следующая сопутствующая терапия: МТ в виде подкожных инъекций или перорально, назначенный как минимум в течение 12 нед до начала приема изучаемого препарата, глюкокортикоиды (ГК) внутрь — преднизолон до 10 мг/сут, метилпреднизолон до 8 мг/сут (если назначен не менее чем за 30 дней до включения в исследование), внутрисуставное введение ГК не чаще 3 раз в 3 мес, нестероидные противовоспалительные препараты в зарегистрированных дозах. Терапия сопутствующих заболеваний, назначенная в соответствии с показаниями, могла применяться без ограничений с учетом лекарственных взаимодействий.

Таблица 1. Клиническая характеристика группы пациентов с РА, закончивших 6-месячный курс наблюдения ($n=93$)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	16 (17,2)
Женщины, n (%)	77 (82,8)
Возраст, годы	$51,45 \pm 11,3$
Длительность симптомов, мес	$102,46 \pm 80,6$
РФ-позитивные, n (%)	86 (92,5)
АЦЦП-позитивные ($n=87$)*, n (%)	63 (67,7)
Эрозивный артрит, n (%)	79 (84,9)
Функциональный класс, n (%):	
I	3 (3,2)
II	57 (61,3)
III	31 (33,3)
IV	2 (2,2)
DAS28	$6,05 \pm 1,00$
SDAI	$37,7 \pm 13,5$
CDAI	$34,4 \pm 12,4$
HAQ	$1,72 \pm 0,58$
RAPID3	$17,54 \pm 4,58$
EQ-5D	$0,50 \pm 0,19$

*У 6 пациентов тестирование на АЦЦП не проводилось.

Методы изучения самооценки пациентами болезни

Для изучения оценки пациентом выраженности симптомов и активности болезни мы применяли индекс RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). Индекс служит для рутинной оценки данных пациента [11, 12], не содержит стандартных для прочих индексов объективных оценок числа припухших и болезненных суставов, но включает в себя 3 основных набора параметров, оцениваемых самим пациентом: физические функции, боль и глобальная оценка пациентом своего состояния. Индекс RAPID3 принимает значения от 0 до 30: >12 баллов — высокая активность РА, >6 и ≤12 баллов — умеренная, >3 и ≤6 баллов — низкая и ≤3 баллов — ремиссия [11, 12].

Нарушения функции при РА традиционно оценивают с помощью Стэнфордской шкалы оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire, HAQ) [13, 14], которая включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 подшкал по 2–3 вопроса в каждой. Для каждого вопроса пациент выбирает ответ, который оценивается от 0 до 3 баллов. На основании анкетирования подсчитывается функциональный индекс HAQ, который имеет 25 возможных значений (0; 0,125; 0,250; 0,375; ... 3,0). Значения от 0 до 1,0 соответствуют минимальным, от 1,1 до 2,0 — умеренным, от 2,1 до 3,0 — выраженным функциональным нарушениям в повседневной жизни [15]. Минимальным клинически значимым изменением индекса HAQ большинство исследователей считают 0,22 балла [16].

Для оценки качества жизни при РА применяются различные как болезнь-специфические, так и неспецифические (применяющиеся в разных отраслях медицины) опросники. Одним из наиболее распространенных инструментов второго типа, которым очень часто пользуются при оценке качества жизни при РА, является опросник EuroQol-5 (EQ-5D), состоящий из 5 вопросов, касающихся мобильности, самообслуживания, повседневной деятельности, боли/дискомфорта и тревожности/депрессии. На основании ответов на эти вопросы рассчитывают индекс EQ-5D: от 0 (наихудшее состояние) до 1 (наилучшее состояние), а также значения вертикальной визуальной аналоговой шкалы (так называемого термометра здоровья) [17–19]. Результаты отечественного исследования [19] позволили сделать вывод о том, что русская версия опросника обладает хорошими психометрическими свойствами, является валидным, надежным и чувствительным общим инструментом для оценки качества жизни больных РА.

Статистический анализ

При статистическом анализе для оценки параметров в динамике применялся анализ показателей у пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol analysis).

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 22.0. Для анализа качественных переменных применялись абсолютные и относительные показатели. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики: среднее (Mean), стандартное отклонение (Std. Deviation). Для описания качественных демографических признаков (например, пола) приведены абсолютные значения и частотные показатели (проценты). Применялись методы статистического анализа: хи-квадрат, точный тест Фишера, Т-тест Стьюдента для независимых и парных выборок.

Результаты. Основные клинические результаты в отношении достижения первичных и вторичных конечных точек (HA3 и ремиссии по индексам активности DAS28, SDAI и CDAI) представлены в нашей предыдущей публикации [9].

Закончили исследование 93 пациента: 74 больных, которым ТОФА был назначен после неудачи терапии с-БПВП (второй ряд терапии), и 19 больных, которым ТОФА назначали при неудаче предшествовавшего лечения с включением с-БПВП и ГИБП (третий ряд терапии). Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D на фоне лечения ТОФА представлена в табл. 2. Все три индекса продемонстрировали выраженную положительную динамику через 3–6 мес после начала терапии. Среднее значение изменения индекса EQ-5D за 6 мес составило $0,162 \pm 0,21$.

Таблица 2. Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D на фоне лечения ТОФА ($n=93$)

Индекс	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
RAPID3	17,54±4,58	10,12±5,43*	8,72±5,14*
HAQ	1,72±0,58	1,06±0,61*	0,95±0,63*
EQ-5D	0,50±0,19	—	0,67±0,16*

* $p < 0,01$ по сравнению с исходным значением.

На рис. 1 показана частота достижения HA3 или ремиссии к 6-му месяцу наблюдения, при этом использованы индекс самооценки RAPID3, а также традиционные инструменты — индексы DAS28-COЭ, SDAI и CDAI, основанные как на оценке больным своего состояния, так и на данных объективного осмотра (число болезненных и припухших суста-

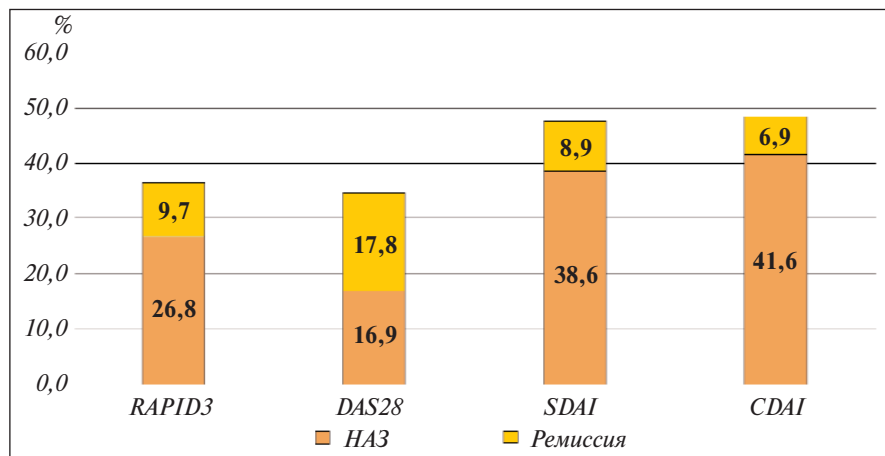


Рис. 1. Достижение HA3 или ремиссии к 6 мес терапии ТОФА при оценке с использованием разных индексов ($n=93$)

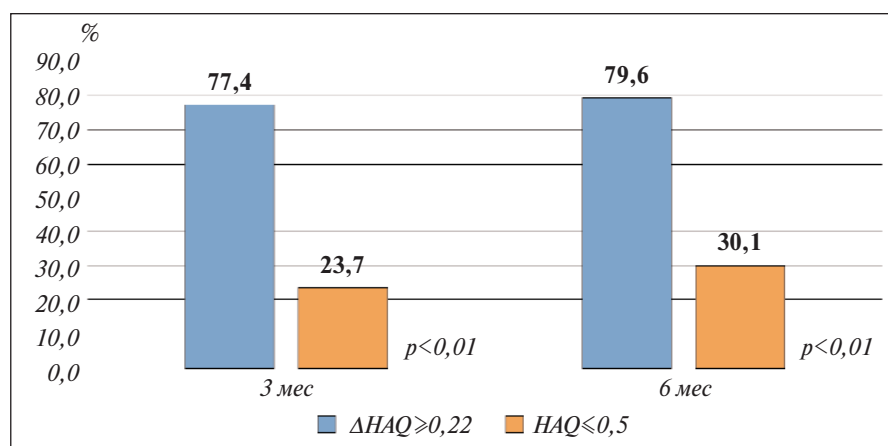


Рис. 2. Достижение минимального клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА ($n=93$)

Таблица 3. Динамика индексов RAPID3, HAQ, EQ-5D после назначения ТОФА во втором (после неудачи терапии с-БПВП; $n=74$) и третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП; $n=19$) ряду терапии

Индекс	Назначение ТОФА	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
RAPID3	Второй ряд терапии	17,78±4,60	10,63±6,21	8,34±5,32
	Третий ряд терапии	17,83±4,57	11,35±4,74	10,19±4,16
HAQ	Второй ряд терапии	1,72±0,56	1,08±0,67	0,90±0,61
	Третий ряд терапии	1,80±0,63	1,26±0,61	1,15±0,68
EQ-5D	Второй ряд терапии	0,49±0,19	—	0,68±0,15*
	Третий ряд терапии	0,50±0,20	—	0,60±0,17*

* $p < 0,05$ при сравнении между группами.

вов), а также острофазовых лабораторных параметрах. Частота достижения клинической ремиссии была минимальной при использовании индекса CDAI и наибольшей при использовании индекса DAS28-СОЭ, а значения RAPID3 были сравнимы с показателями других индексов (ближе к

оценке с помощью SDAI). Оценка состояния больного как достижение НАЗ или ремиссии с применением индекса RAPID3 совпадала с оценкой по индексу DAS28-СОЭ в 60%, а с оценкой по индексу SDAI — в 68% наблюдений, различия достоверны в обоих случаях ($p < 0,01$).

На рис. 2 продемонстрировано достижение минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА. К 6 мес эти показатели составили 79,6 и 30,1% соответственно.

В табл. 3 отражена динамика изучаемых показателей в зависимости от того, в каком ряду терапии назначали ТОФА. Достоверных различий между группами исходно и через 3–6 мес не выявлено, за исключением значений индекса EQ-5D в конце периода наблюдения (6 мес), которые были достоверно лучше в группе больных, которые получали ТОФА во второй линии терапии.

Обсуждение. Сопоставление результатов оценки достижения НАЗ и ремиссии РА на фоне терапии ТОФА с использованием индекса самооценки RAPID3 с результатами, полученными с применением других индексов, включающих также объективные па-

раметры, показало, что RAPID3 является интересным инструментом для клинической практики. Оценка состояния больного как соответствующего НАЗ при РА по RAPID3 оказалась близкой к оценке по DAS28-СОЭ, при этом в оценке ремиссии получены существенные различия

Таблица 4. Эффективность (в %) ТОФА, МТ и АДА в отношении достижения минимально клинически значимого улучшения ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$) и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$)

Препарат, исследование	HAQ минимальное клинически значимое улучшение ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$)		HAQ «функциональная ремиссия» ($\text{HAQ} \leq 0,5$)	
	через 3 мес	через 6 мес	через 3 мес	через 6 мес
ТОФА, наши данные	77,4	79,6	23,7	30,1
ТОФА 10 мг/сут, Wallenstein G.V. и соавт. [22]	67,2	71,1	31,3	44,4
ТОФА 10 мг/сут*, ORAL Start [23]	77,21	81,9	—	44,21
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Solo [24]	73,4	—	28,2	—
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Step [25]	60,68	—	—	—
ТОФА 10 мг/сут, ORAL Standard [26]	67,03	—	—	—
АДА, ORAL Standard [26]	64,89	—	—	—
МТ*, ORAL Start [23]	71,6	76,28	—	26,92
МТ**, ORAL Step [25]	46,61	—	—	—

*МТ назначен больным впервые, ** больные ранее получали МТ.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

($p < 0,01$). Это хорошо объяснимо, поскольку известно, что оценка ремиссии по индексу DAS28 в целом дает завышенные показатели [20, 21]. При сравнении с индексом SDAI, наоборот, оценка состояния ремиссии по индексу RAPID3 была очень близкой, в то время как в отношении достижения НАЗ наблюдались значительные различия — индекс RAPID3 оказался более «жестким» ($p < 0,01$). Таким образом, несмотря на кажущуюся субъективность, индекс RAPID3 является достаточно строгим показателем для определения состояния клинической ремиссии и НАЗ при РА, что позволяет рекомендовать его для мониторинга состояния пациентов на фоне терапии, особенно в тех случаях, когда личное обращение пациента к ревматологу затруднено.

В предрегистрационных исследованиях ТОФА II–III фазы было продемонстрировано достоверное улучшение функции в повседневной жизни с использованием опросника HAQ. В табл. 4 представлено сравнение наших результатов с показателями в отношении индекса HAQ в предрегистрационных исследованиях ТОФА на фоне терапии как самим исследуемым препаратом, так и препаратами сравнения (МТ и адалимумабом — АДА). Динамика за первые 3 мес, а затем достижение клинически значимого улучше-

ния функции по HAQ у 79,6% пациентов и «функциональной ремиссии» ($\text{HAQ} \leq 0,5$) на фоне терапии ТОФА к 6 мес у 30,1% в нашем исследовании очень близки к большинству приведенных в табл. 4 результатов. Во всех случаях в сравнительных исследованиях ТОФА достоверно превосходил препараты сравнения.

Оценка качества жизни по индексу EQ-5D, который у наших пациентов достоверно повысился в течение 6-месячного курса терапии ТОФА, также совпадает с результатами международных исследований. Так, в исследовании Oral Step [25] среднее изменение индекса EQ-5D составило $0,15 \pm 0,03$ (по сравнению с $0,03 \pm 0,03$ при использовании МТ и плацебо; $p < 0,001$), а в нашем исследовании — $0,162 \pm 0,21$.

Таким образом, результаты нашего многоцентрового исследования, выполненного на значительном отечественном материале, подтвердили выраженное положительное действие ТОФА, назначаемого как во втором (после неудачи терапии с-БПВП), так и в третьем (после неудачи терапии с-БПВП и ГИБП) ряду терапии, на оценку больными РА активности болезни, функциональную способность в повседневной жизни и качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

- Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;41(2):72–6. [Amirdzhanova VN, Koilubaeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(2):72–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2003-773.
- Marra CA, Rashidi AA, Guh D, et al. Are indirect utility measures reliable and responsive in rheumatoid arthritis patients? *Qual Life Res*. 2005 Jun;14(5):1333–44.
- Harrison MJ, Davies LM, Bansback NJ, et al. The validity and responsiveness of generic utility measures in rheumatoid arthritis: a review. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):592–602. Epub 2008 Feb 15.
- Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;8(1):39–44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):39–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-39-44.
- Мясоутова ЛИ. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8. [Myasoutova LI. Clinical case of the use of tofacitinib. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8.] doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-8.
- Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28–32. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28–32. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-2-28-32.
- Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37–40. [Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-37-40.
- Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. Современная ревматология. 2016;10(2):17–23. [Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17–23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
- Каратеев ДЕ, Абдуганиева ДИ, Бабаева АР и др. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). Современная ревматология. 2016;10(3):52–61. [Karateev DE, Abduganieva DI, Babaeva AR, et al. Use of tofacitinib in real clinical practice to treat patients with rheumatoid arthritis resistant to synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: Results of a multicenter observational study. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(3):52–61. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404–13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
- Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to DAS and CDAI categories. *J Rheumatol*. 2008 Nov;35(11):2136–47. Epub 2008 Sep 15.
- Pincus T, Furer V, Keystone E, et al.

- RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) severity categories and response criteria: Similar results to DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) in the RAPID 1 (Rheumatoid Arthritis Prevention of Structural Damage) clinical trial of certolizumab pegol. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1142-9. doi: 10.1002/acr.20481.
13. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
14. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982 Sep-Oct;9(5):789-93.
15. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5. [Amirdzhanova VN. The HAQ and pain scale in the evaluation of a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5. (In Russ.)].
16. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Jun 9;1:20.
17. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208.
18. Brooks R. with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996 Jul;37(1):53-72.
19. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76. [Amirdzhanova VN, Erdes ShF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69-76. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691.
20. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis*. 2005 Nov;64(11):1582-7. Epub 2005 Apr 28.
21. Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H, et al. Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2642-51. doi: 10.1002/art.23794.
22. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(3):430-42.
23. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016 Sep 28;2(2):e000308. eCollection 2016.
24. Strand V, Kremer J, Wallenstein G, et al. Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. *Arthritis Res Ther*. 2015 Nov 4;17:307. doi: 10.1186/s13075-015-0825-9.
25. Strand V, Burmester GR, Zerbini CA, et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):475-83. doi: 10.1002/acr.22453.
26. Strand V, van Vollenhoven RF, Lee EB, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1031-41. doi: 10.1093/rheumatology/kev442.

Поступила 30.11.2016

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты

Баткаева Н.В.¹, Коротаева Т.В.², Баткаев Э.А.¹

¹Факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — изучить распространенность псориатического артрита (ПсА) и коморбидных заболеваний у госпитальной когорты больных с тяжелым псориазом (Пс).

Пациенты и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезней 592 больных Пс (348 мужчин и 244 женщин, средний возраст — $49,2 \pm 0,6$ года, средняя длительность Пс — $11,8 \pm 0,6$ года, средний PASI — $49,4 \pm 0,5$ балла), находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с 2010 по 2011 г. Диагноз сопутствующих заболеваний подтверждали врачи-специалисты в соответствии с кодом по МКБ-10; анализировали частоту и структуру (в %) коморбидных заболеваний.

Результаты. У 503 (85,1%) из 592 больных Пс выявлены сопутствующие заболевания. У большинства пациентов (61,6%) зарегистрированы сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ; I00–I199). ПсА выявлен у 39,4% обследованных (L40.5, M07.0–M07.3). Другие заболевания костно-мышечной системы, не связанные с псориазом (M00–M99), имелись у 27,6% пациентов. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы (K00–K93, B15–B19) выявлены у 47,5% больных. Заболевания эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (E00–E90), в частности сахарный диабет, болезни щитовидной железы, ожирение, диагностированы соответственно у 12,2, 24 и 88% больных Пс. Заболевания мочеполового тракта имелись у 13,9% пациентов с Пс, из них хронический пиелонефрит (N20), кисты почек (N28.1), мочекаменная болезнь (Q61), заболевания предстательной железы (N11) отмечены в 73; 71; 47 и 27% случаев соответственно.

Выводы. У большинства пациентов с тяжелым Пс наблюдается коморбидная патология, в первую очередь заболевания опорно-двигательного аппарата, ССЗ и ЖКТ. ПсА зарегистрирован более чем у трети больных. У 36% больных Пс выявлена коморбидная патология.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; коморбидная патология.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@gmail.com

Для ссылки: Баткаева НВ, Коротаева ТВ, Баткаев ЭА. Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Современная ревматология. 2017;11(1):19–22.

Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort Batkaeva N.V.¹, Korotaeva T.V.², Batkaev E.A.¹

¹Faculty for Advanced Training of Medical Workers, RUDN University of Russia, Moscow, Russia;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹21, Miklukho-Maklai St., Build. 3, Moscow 117198; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to study the prevalence of psoriatic arthritis (PsA) and comorbidities in a hospital cohort of patients with severe psoriasis (PsO).

Patients and methods. Case history data were retrospectively analyzed in 592 patients with PsO (348 men and 244 women; mean age, 49.2 ± 0.6 years; mean PsO duration, 11.8 ± 0.6 years; mean Psoriasis Area and Severity Index (PASI), 49.4 ± 0.5 scores) who had been treated at the Branch of the V.G. Korolenko Clinic, Moscow Research and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, in 2010 to 2011. The diagnosis of comorbidities was confirmed by medical specialists in accordance with the ICD-10 code; the rate and pattern (%) of comorbidities were analyzed.

Results. Out of the 592 patients with PsO, 503 (85.1%) were found to have comorbidities. Diseases of the cardiovascular system (CVS) (I00–I199) were recorded in the majority (61.6%) of the patients. PsA (L40.5, M07.0–M07.3) was detected in 39.4% of the examinees. Other diseases of the skeletomuscular system unassociated with psoriasis (M00–M99) were present in 27.6% of the patients. Diseases of the gastrointestinal tract (GIT) and hepatobiliary system (K00–K93, B15–B19) were found in 47.5% of the patients. Endocrine diseases, nutritional and metabolic disorders (E00–E90), particularly diabetes mellitus, thyroid diseases, and obesity, were diagnosed in 12.2, 24, and 88% of the patients with PsO, respectively. 13.9% of the patients with PsO had urinary tract diseases, among them there was chronic pyelonephritis (N20), kidney cysts (N28.1), urolithiasis (Q61), prostate diseases (N11) in 73, 71, 47, and 27% of cases, respectively.

Conclusion. Most patients with severe PsO were observed to have comorbidity, primarily diseases of the locomotor apparatus, CVS, and GIT.

PsA was recorded in more than one third of patients. Comorbidity was identified in 36% of the patients with PsO.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; comorbidity.

Contact: Tatiana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@gmail.com

For reference: Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-19-22>

Псориаз (Пс) — хроническое воспалительное заболевание кожи с выраженной генетической основой, для которого характерны комплексные изменения роста и дифференцировки эпидермиса, многочисленные биохимические, иммунологические и сосудистые аномалии, а также пока недостаточно изученная взаимосвязь с функцией нервной системы. Согласно данным Ростата, различными формами псориаза страдает около 2% населения России, причем доля Пс в общей заболеваемости кожными болезнями достигает 15%. В последнее время отмечается рост тяжелых, торпидных к лечению форм Пс, а также коморбидной патологии [1]. При Пс нередко наблюдается прогрессирующее инвалидизирующее хроническое воспалительное поражение опорно-двигательного аппарата — псориатический артрит (ПсА). Ряд авторов рассматривают ПсА как коморбидную патологию при Пс. Распространенность ПсА варьирует в широких пределах — от 6 до 42%, что связано с отсутствием общепринятых диагностических критериев, а также с недостаточной диагностикой заболевания, особенно в дерматологической клинической практике [2]. По официальной статистике Минздрава России, распространенность ПсА у больных Пс низкая, однако есть мнение, что эти данные не отражают реальной картины [3].

Отмечено, что пациенты с тяжелыми формами Пс, ПсА подвержены повышенному риску развития ряда других серьезных заболеваний: сердечно-сосудистых (ССЗ), сахарного диабета (СД), поражений печени различной этиологии, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, заболевания соединительной ткани) [1, 4–8]. Также при Пс нередко регистрируется повышенный риск развития лимфом, ряда поведенческих заболеваний, таких как тревога и депрессия [9, 10].

Наличие при Пс и ПсА широкого спектра коморбидной патологии приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов, утрате трудоспособности и в конечном счете к снижению общей продолжительности жизни в среднем на 5–7 лет по сравнению с популяцией [11].

В то же время, учитывая хронический характер обоих заболеваний, пациенты нуждаются в длительной системной базисной противовоспалительной и/или антицитокиновой таргетной терапии. По современным представлениям [2, 3], выбор лечения при ПсА и Пс зависит не только от клинических проявлений и активности заболевания, но и от наличия у пациента той или иной коморбидной патологии. Влияние сопутствующих заболеваний при Пс и ПсА на результаты лечения имеет практическое значение. Так, при ПсА наличие атеросклероза, ожирения, жирового гепатоза указывает на недостижение ремиссии или минимальной активности заболевания через 1 год терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α). Показано, что снижение индекса массы тела у больных Пс улучшает ответ на лечение системными препаратами по PASI в среднем на 30% [8, 12]. Хотя в мировой литературе имеются сведения о распростра-

ненности коморбидной патологии у больных Пс и ПсА, в нашей стране опубликованы лишь отдельные сообщения о коморбидных заболеваниях, ассоциированных с Пс, а обобщенные и систематизированные данные, полученные на большой выборке пациентов, отсутствуют [3, 13].

Цель исследования — изучение распространенности коморбидной патологии и ПсА у больных с тяжелыми формами Пс.

Пациенты и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 592 больных Пс, находившихся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с 2010 по 2011 г. Мужчин было 348, женщин — 244, средний возраст — $49,2 \pm 0,6$ года (средний возраст мужчин — $47,4 \pm 0,9$ года, женщин — $52,3 \pm 1,1$ года), длительность Пс — от 1 года до 35 лет ($11,8 \pm 0,6$ года), средний PASI — $49,4 \pm 0,5$ балла.

Всем пациентам ($n=592$) во время пребывания в стационаре выполнено стандартное дерматологическое и терапевтическое обследование. При необходимости проводилось дополнительное обследование — рентгенография суставов, грудной клетки, УЗИ внутренних органов, электрокардиография и осмотр профильным специалистом (терапевтом, ревматологом, кардиологом, неврологом, оториноларингологом, окулистом, гинекологом, урологом, эндокринологом, гастроэнтерологом). Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам МКБ-10: ПсА — L40.5, M07.0–M07.3, M09, заболевания сердечно-сосудистой системы — I00–I99, заболевания органов пищеварения — K00–K93, B15–B19, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с псориазом, — M00–M99, болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ — E00–E90, болезни мочеполовой системы — N00–N99.

Результаты. У 503 (85,1%) из 592 обследованных с Пс выявлены сопутствующие заболевания. Чаще всего регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы — ССЗ (61,6%). Среди ССЗ преобладала артериальная гипертензия — АГ (I10–I15), которая выявлена у 55,3% больных. Цереброваскулярная патология (I20–I25, I65–I66, I70, I73–I74) отмечена у 28,4% пациентов. При этом 21% больных имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

На втором месте по частоте стояли заболевания ЖКТ, которые зарегистрированы у 56,1% обследованных с сопутствующей патологией. При этом преобладали воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ: гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (K20–K41) — 24,1% случаев. Несколько реже наблюдались патология желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K80–K87) — у 19,6% пациентов, алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, жировой гепатоз (K70–K71, K76) — у 4,9%, вирусные гепатиты (B15–B19) — у 7,5%. У 20% больных отмечалась сочетанная патология ЖКТ.

ПсА (M07.0–M07.3, M09) выявлен у 39,4% больных. Другие заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани, не связанные с Пс, отмечались у 27,6% пациентов, дорсопатия и остеохондроз (M40–M54) – у 15,9%, артриты и артрозы (M00–M25), кроме M07.0–M07.3, M09.0), – у 8,8%, остеопороз и остеопения (M80–M85) – у 6,5%.

В большинстве случаев наблюдалась изолированная патология опорно-двигательного аппарата. Заболевания эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ встречались у 20% больных Пс, имеющих коморбидную патологию. Из них СД 2-го типа (E10–E14) страдали 12,2% больных, ожирением (E66) – 8,4%, болезнями щитовидной железы (E00–E07) – 2,4%. Более чем в 30% случаев СД сочетался с повышенной массой тела и ожирением.

Болезни мочеполовой системы зарегистрированы у 13,9% пациентов. Чаще всего больные страдали хроническим пиелонефритом (N11) – 7,3% случаев. Кисты почек (N28.1, Q61) обнаружены у 7,1% пациентов, мочекаменная болезнь (N20) – у 4,7%, простатит, аденома предстательной железы – у 2,7%.

Болезни органов дыхания – хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма (J40–J47) отмечались у 13,5% пациентов.

Болезни нервной системы (G00–G99), в том числе энцефалопатии алкогольные, токсические, сосудистого генеза, поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений, полиневропатии, эпилепсия, эпилептический статус, встречались у 11% больных.

Обсуждение. В последние годы растет число доказательств ассоциации Пс и ПсА с поражением других органов и систем на основе общих генетических и иммуновоспалительных механизмов, что привело к появлению термина «псориатическая болезнь». Таким образом, согласно современным представлениям, псориаз – это полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем [4, 6, 14].

Термин «коморбидность» был предложен А. Feinstein в 1970 г. Под коморбидностью автор подразумевал наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него.

В 1995 г. Н. Краегер и М. van den Akker предложили понимать под коморбидностью сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически связанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента, независимо от активности каждого из них.

Иммунопатогенез псориаза характеризуется продукцией дендритными клетками интерлейкина (ИЛ) 12 и 23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы типов 1 и 17 (Th1 и Th17) и секрецией соответствующих цитокинов, что в свою очередь приводит к воспалению, гиперпролиферации кератиноцитов, синовиоцитов, неоваскуляризации, притоку Т-клеток и нейтрофилов и формированию псориатической бляшки и/или ПсА [6, 12].

Показано, что характерное для Пс Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а ФНОα является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при Пс, так и при атеросклерозе. Установлено, что пациенты с Пс имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции – раннего предиктора атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, что

приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), которая в свою очередь усугубляет течение и лечение основного заболевания. В основе формирования данных процессов лежит однонаправленный сдвиг цитокинов, который инициирует воспаление и повреждение тканей. Так, высокий уровень ФНОα приводит к обратной дисфункции эндотелия, повышению экспрессии молекул адгезии и активации инвазии дендритных клеток к стенкам сосудов, на фоне повышенного синтеза NO-синтазы в клетках эндотелия происходят активация апоптоза, а также формирование хронического воспаления внутри сосудистой стенки. Высокий уровень ИЛ6 и ИЛ12 сопровождается выраженным нарушением микроциркуляции, повышенным тромбообразованием и в конечном счете формированием атеросклеротической бляшки. В то же время у больных ПсА и Пс, кроме воспаления, значительная роль в возникновении кардиоваскулярного риска принадлежит и накоплению традиционных факторов, таких как АГ, дислипидемия, ожирение, курение, снижение физической активности. Эти факторы объясняют высокий уровень кардиоваскулярного риска у больных ПсА и Пс по сравнению с популяцией [6, 12, 14]. Развитие метаболического синдрома и ожирения при Пс и ПсА связано с дисбалансом адипокинов (адипонектина, лептина), гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα). При ПсА показана корреляция адипокинов с образованием эрозий в суставах. В свою очередь возникновение метаболического синдрома является фактором риска развития инсулинорезистентности, ожирения, дислипидемии, АГ, протромботических и провоспалительных состояний (повышение уровня СРБ, ФНОα, ИЛ6 и др.). D.M. Sommer и соавт. [15] проанализировали коморбидную патологию у 581 больного с тяжелыми формами Пс и выявили высокую распространенность АГ, гиперлипидемии, ИБС и СД.

Впервые в России нами проведен анализ обширной госпитальной когорты пациентов с тяжелыми формами Пс. Всего в исследование включено 592 пациента с Пс тяжелого и среднетяжелого течения. Полученные данные позволяют сделать вывод, что сопутствующая патология встречается более чем у 85,0% больных Пс; это совпадает с данными других регистров и наблюдательных когорт. В структуре коморбидности у наших пациентов лидирующее место занимали ССЗ (61,6% случаев). АГ (I10–I15) зарегистрирована у 55,3% пациентов, цереброваскулярная патология – у 28,4%. Патология опорно-двигательного аппарата диагностирована у 67,0% больных, причем доля ПсА составила 39,4%, другие заболевания костно-мышечной системы, не связанные с псориазом, выявлены у 27,6%. Заболевания ЖКТ и гепатобилиарной системы заняли третье место по частоте (47,5%). Доля СД составила 12,2%.

Полученные нами данные совпадают с результатами зарубежных исследований. Так, N.N. Metha и соавт. [16] считают Пс независимым фактором риска ИБС и острого инфаркта миокарда, причем наиболее высокая частота этой патологии у больных Пс тяжелого и среднетяжелого течения, что совпадает и с нашими данными. На частое сочетание СД и Пс указано и в исследовании S.R. Feldman и соавт. [17], которые после обследования 5492 пациентов с Пс выявили СД в 15,8% случаев. Высокий риск развития Пс у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД может быть связан с общими патофизиологическими механизмами. При обоих заболеваниях количество Th1 и Th17 увеличивается [7, 15].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вырабатываемые ими медиаторы влияют на различные процессы, в том числе приводят к возникновению резистентности к инсулину и уменьшению активности инсулиновых рецепторов, в то же время происходит высвобождение воспалительных цитокинов, которые вызывают развитие Пс. Хотя пока не выявлена генетическая связь Пс с наиболее часто встречающимися коморбидными заболеваниями, в данном исследовании показано, что заболеваемость СД у пациентов с Пс выше [17]. Интересные данные получены в ходе сравнительной оценки коморбидной патологии у детей с Пс и без Пс. Была выявлена значимо более высокая распространенность гиперлипидемии, АГ и СД у детей с Пс [18]. В другом исследовании было показано, что повышение индекса массы тела у пациентов с Пс в возрасте до 18 лет является независимым фактором риска появления у них ПсА. Это позволяет предположить наличие общих иммунопатогенетических механизмов при этих состояниях [18].

Данные о распространенности ПсА у больных Пс различаются в разных исследованиях. Так, К. Reich и соавт. [19] выявили ПсА у 20,6% пациентов с Пс, что меньше, чем в нашем исследовании. Это может быть связано как с проблемой диагностики ПсА в дерматологических клиниках, так и

с популяционными различиями. Действительно, в исследовании М.Н. Чамурлиевой и соавт. [20], которое проводилось в тесном сотрудничестве с ревматологами, ПсА был выявлен более чем у половины пациентов с Пс.

Выводы. Полученные нами данные подтверждают мнение о высокой частоте коморбидной патологии при Пс [1, 15, 16, 19]. Высокая частота таких сопутствующих заболеваний, как ССЗ, поражение ЖКТ, печени, оказывает влияние на выбор терапии Пс и ПсА и результаты лечения системными лекарственными средствами и генно-инженерными биологическими препаратами. Коморбидная патология способствует более тяжелому течению основного заболевания и в итоге развитию функциональных нарушений, ухудшению качества и продолжительности жизни больных Пс и ПсА [6, 14, 17].

В настоящее время в дерматологических и ревматологических клиниках недостаточно внимания уделяется вопросам выявления коморбидной патологии у больных Пс и ПсА. Решению данной проблемы будут способствовать как развитие мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов, так и разработка на национальном уровне рекомендаций по выявлению и профилактике коморбидной патологии при Пс и ПсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol.* 2013 Oct;149(10):1173-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
2. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
3. Бакулев АЛ, Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и псориатическим артритом. Москва; 2013. 37 с. [Bakulev AL, Nasonov EL, Korotaeva TV. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh psoriaticheskim artritom* [Federal clinical practice guidelines for the management of patients with psoriatic arthritis]. Moscow; 2013. 37 p.]
4. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):84-91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
5. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol.* 2015 Oct;42(10):1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112. Epub 2015 Jul 15.
6. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27 Suppl 3:12-29. doi: 10.1111/jdv.12163.
7. Wang Y, Gao H, Loyd CM, et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol.* 2012 Aug;132(8):2067-75. doi: 10.1038/jid.2012.112. Epub 2012 May 10.
8. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Apr;25(4):383-91. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x. Epub 2010 Sep 14.
9. Mufaddel A, Abdelghani AE. Psychiatric Comorbidity in Patients with Psoriasis, Vitiligo, Acne, Eczema and Group of Patients with Miscellaneous Dermatological Diagnoses. *Open J Psychiatry.* 2014;(4):168-75.
10. Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038.
11. Gladman DD, Chandran V. Observational cohort studies: lessons learnt from the University of Toronto Psoriatic Arthritis Program. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Jan;50(1):25-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq262. Epub 2010 Aug 6.
12. Armstrong AW. Do TNF inhibitors reduce the risk of myocardial infarction in psoriasis patients? *JAMA.* 2013 May 15;309(19):2043-4. doi: 10.1001/jama.2013.4695.
13. Халед Я, Абдель К. Коморбидность псориаза и глютенной энтеропатии. Крымский терапевтический журнал. 2015;(1):69-73. [Khaled Ya, Abdel' K. Comorbidity of psoriasis and glutenic enteropathy. *Krymskii terapevticheskii zhurnal.* 2015;(1):69-73. (In Russ.)].
14. Dogan S, Atakan N. Psoriasis: A Disease of Systemic Inflammation with Comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis – Types, Causes and Medication.* InTech; 2013. <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-types-causes-and-medication/psoriasis-a-disease-of-systemic-inflammation-with-comorbidities>
15. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006 Dec;298(7):321-8. Epub 2006 Sep 22.
16. Mehta NN, Azfar RS, Gelfand JM, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010 Apr;31(8):1000-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehp567. Epub 2009 Dec 27.
17. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Oct;21(10):874-88.
18. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology.* 2015;231(1):35-40. doi: 10.1159/000381913. Epub 2015 May 8.
19. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 May;160(5):1040-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.09023.x. Epub 2009 Feb 4.
20. Чамурлиева МН, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ и др. Поражение костно-суставного аппарата у больных псориазом по данным скринингового опросника PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) и ревматологического клинико-инструментального обследования. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):636-42. [Chamurlieva MN, Loginova EYu, Korotaeva TV, et al. Osteoarticular injury in psoriatic patients according to the data of PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool) questionnaire and rheumatological clinicoinstrumental examination. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(6):636-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-636-642.

Поступила 19.11.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время?

Карнакова М.В.¹, Калягин А.Н.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия; ²ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница №1», Иркутск, Россия

¹664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; ²664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118

Подагра — тяжелое метаболическое заболевание с широким спектром коморбидности. Оценка особенностей течения подагры необходима для оптимизации врачебного контроля за заболеванием.

Цель исследования — изучение динамики особенностей клинического течения подагры в Иркутске за 2007–2016 гг.

Пациенты и методы. Обследовано две группы больных: 1-я группа (n=467) — в течение 2007 г., 2-я группа (n=252) — в течение 2016 г. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и средней длительности заболевания.

Результаты. Выявлено увеличение распространенности подагры среди больных трудоспособного возраста, частоты поздней диагностики подагры, а также случаев хронической тофусной подагры и сопутствующих заболеваний. Уменьшилось количество больных, постоянно принимающих аллопуринол.

Выводы. Причиной негативных тенденций в динамике клинической картины подагры могут являться поздняя диагностика заболевания и недостаточный врачебный контроль.

Ключевые слова: подагра; клинические особенности; медицинская помощь.

Контакты: Алексей Николаевич Калягин; akalagin@mail.ru

Для ссылки: Карнакова МВ, Калягин АН. Изменилось ли клиническое течение подагры в последнее время? Современная ревматология. 2017;11(1):23–27.

Has the clinical course of gout recently changed?

Karnakova M.V.¹, Kalyagin A.N.^{1,2}

¹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia; ²Irkutsk City Clinical Hospital One, Irkutsk, Russia

¹1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003; ²118, Baikalskaya St., Irkutsk 664048

Gout is a severe metabolic disease with a wide range of comorbidities. The specific features of gout should be evaluated to optimize medical control over the disease.

Objective: to study clinical trends for gout in Irkutsk over time (2007–2016).

Patients and methods. Examinations were made in two patient groups: Group 1 (n=467) during 2007 and Group 2 (n=252) during 2016. The groups were matched for gender, age, and mean disease duration.

Results. There was an increase in the prevalence of gout among able-bodied patients, in the rate of late gout diagnosis, and in the cases of chronic tophaceous gout and concomitant diseases. The number of patients continuously taking allopurinol reduced.

Conclusion. The reasons for negative clinical trends for gout can be late diagnosis and insufficient medical supervision.

Key words: gout; clinical features; medical care.

Contact: Aleksey Nikolayevich Kalyagin; akalagin@mail.ru

For reference: Karnakova MV, Kalyagin AN. Has the clinical course of gout recently changed? *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):23–27.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-23-27>

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных органах и тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией в присутствии генетических и/или внешнесредовых факторов [1–3]. Считается, что подагрой страдает 1–3% населения, чаще мужчины в возрасте старше 45 лет, однако сообщается о повышении частоты подагры у женщин [4]. Рост заболеваемости подагрой, который наблюдается во всем мире, связан, по-видимому, с широкой распространенностью факторов риска развития подагры, таких как ожирение, гиподинамия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), прием алкоголя и некоторых медикаментов [5].

В 70–90% случаев подагра дебютирует с поражения I плюснефалангового сустава стопы. Клиническая картина острого подагрического артрита — интермиттирующее поражение I плюснефалангового сустава — является высокоспецифичным и чувствительным клиническим признаком заболевания [4, 5]. Но может наблюдаться и атипичный дебют [6]. На поздних стадиях подагры к числу частых ошибочных диагнозов относится ревматоидный артрит (13% случаев), что может объясняться особенностями хронического течения подагры, при котором в процесс вовлекаются мелкие суставы кистей [6].

Высокая частота коморбидности при подагре, вероятно, объясняется тесной связью гиперурикемии со многими дисметаболическими состояниями и заболеваниями, при неко-

торых из них она может выступать даже в роли патогенетического фактора [7]. Известно, что подагра и коморбидные заболевания утяжеляют течение друг друга и приводят к выраженному снижению качества и продолжительности жизни больных [8–13]. В связи с этим целесообразно изучение особенностей течения подагры для поиска возможностей оптимизации врачебного контроля за заболеванием.

Цель исследования — изучение динамики клинического течения подагры в Иркутске за 10-летний период (2007–2016).

Пациенты и методы. Обследовано две группы больных, сформированные с интервалом в 10 лет. Пациентов 1-й группы ($n=467$) обследовали в течение 2007 г., пациентов 2-й группы ($n=252$) — в течение 2016 г. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах составило 3:1. Медиана возраста в 1-й группе — 57,22 (48,0–67,0) года, во 2-й группе — 57,57 (24,0–82,0) года ($p=0,599$). Медиана длительности заболевания в 1-й группе — 9,68 (4,0–14,0) года, во 2-й группе — 8,07 (3,0–10,0) года ($p=0,766$).

Диагноз подагры устанавливали по критериям ACR/EULAR (2015) [14, 15]. Диагноз у пациентов 1-й группы верифицировали ретроспективно.

Критериями включения в исследование были: 1) мужчины и женщины в возрасте от 24 до 80 лет; 2) достоверный диагноз первичной подагры, подтвержденный с помощью критериев диагностики. **Критериями исключения** из исследования являлись: 1) вероятная подагра; 2) вторичная подагра; 3) наличие ревматического заболевания, сопутствующего подагре.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Анализировали следующие признаки: пол, возраст, социальный статус, факторы, провоцирующие обострение артрита, возраст дебюта подагры, суставы, пораженные в дебюте заболевания, время, прошедшее с начала заболевания до установления диагноза, количество обострений подагры за последний год, число пораженных суставов, частоту и длительность обострений, характер течения подагры, сопутствующие заболевания и приверженность больных приему базисной терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Microsoft Office 2010 и Statistica 8.0. Статистическую значимость различий средних определяли по критерию Манна–Уитни. Для проверки статистических гипотез использовали критерии z и χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным $p<0,05$.

Результаты. С 2007 по 2016 г. среди больных подагрой несколько уменьшилась доля работающих (с 63,1 до 51,7%; $p=0,003$) и значительно возросло число неработающих пациентов (с 8,3 до 18,3%). Поскольку пенсионеры были выделены нами в отдельную группу, их статус объяснялся, по-видимому, неофициальным трудоустройством. Количество пенсионеров

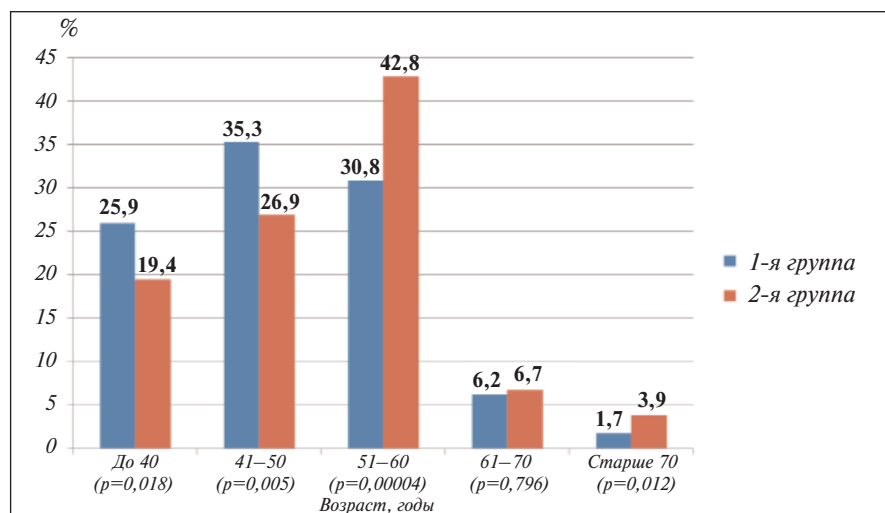


Рис. 1. Возраст дебюта подагры в Иркутске

среди больных подагрой остается на уровне 25%. В 2007 г. в структуре инвалидности по подагре равное число больных составили инвалиды II и III групп (по 1,9% соответственно). В 2016 г. возросло число инвалидов II группы (до 2,3%); число инвалидов III группы, напротив, уменьшилось и составило 0,4%. Значимых различий между долей инвалидов II и III групп в исследуемых группах больных не выявлено.

При анализе сроков установления диагноза подагры в Иркутске значимо возросла частота поздней диагностики заболевания (свыше 5 лет) — с 12,2 до 17,9% ($p=0,03$).

При изучении возраста дебюта подагры отмечено значимое увеличение числа больных трудоспособного возраста (до 60 лет). Также возросла частота дебюта подагры у пожилых, а частота дебюта в возрастной группе до 40 лет, напротив, несколько уменьшилась (рис. 1).

В последние годы отмечается статистически значимое увеличение частоты классического дебюта подагры — с 40,8 до 51,2% ($p<0,001$), а также некоторое снижение частоты неклассического ее дебюта, при котором преимущественно поражаются мелкие суставы кистей. С 2007 по 2016 г. число случаев хронического течения подагры возросло на 17,4% ($p<0,001$).

За последние годы увеличилась доля пациентов с моноартритом (с 27,4 до 43,6%; $p<0,001$), количество больных с олиго- и полиартритом значимо не изменилось. Достоверно уменьшилась доля больных с частыми атаками артрита — с 23,3 до 56% ($p<0,001$), большинство больных составили пациенты, имевшие до трех обострений в год. Длительность обострений у больных в двух группах статистически значимо не изменилась.

При анализе факторов, провоцирующих обострение артрита, обращает на себя внимание возросшая в 2 раза частота артрита, вызванного употреблением алкоголя, — с 10,4% (в 2007 г.) до 22,2% (в 2016 г.). Также значимо снизилась частота приема диуретиков как причины обострения подагры — с 17,5 до 1,9% ($p<0,001$). Это может свидетельствовать об улучшении осведомленности врачей о современных принципах назначения диуретиков больным подагрой, а также о том, что, возможно, пациенты ощутили негативные последствия применения диуретиков и самостоятельно отказались от их использования.

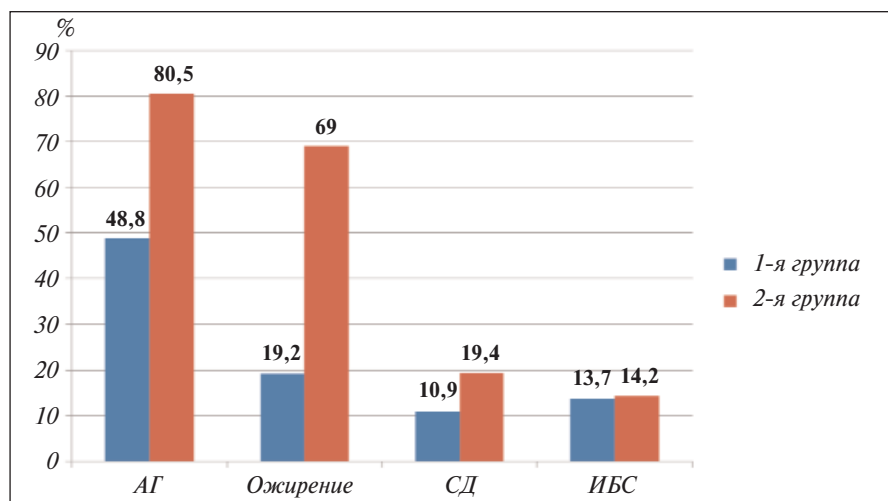


Рис. 2. Структура сопутствующей патологии у больных подагрой

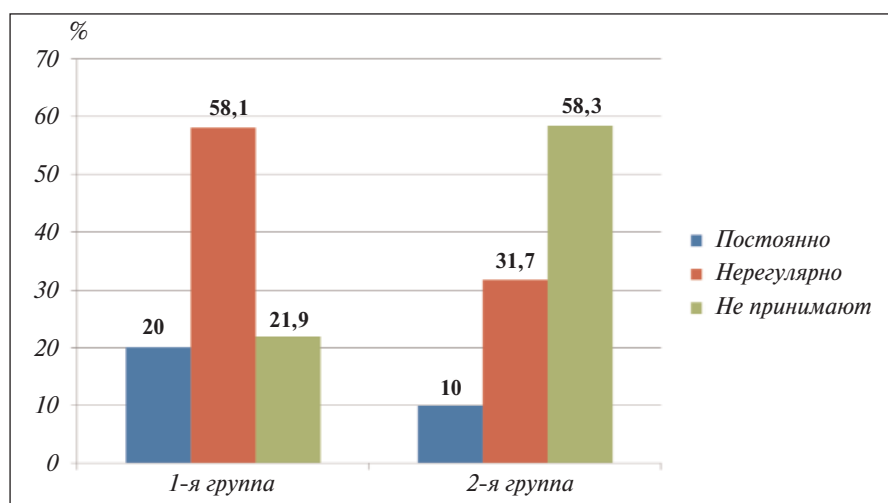


Рис. 3. Режим приема аллопуринола у больных подагрой

За последние годы увеличилось число случаев тофусной подагры. В 2007 г. тофусы были обнаружены у 31,7% больных подагрой, в 2016 г. — у 40,9%, преимущественно поражались суставы стопы ($p=0,017$). Значимо возросло число пациентов с гиперурикемией: с 62,4% в 2007 г. до 87,7% в 2016 г. ($p<0,001$).

Частота подагрической нефропатии возросла с 60,0% в 2007 г. до 84,9% в 2016 г. ($p<0,001$). Отмечается значимое увеличение частоты нефролитиаза (с 48,8 до 57,5%) и интерстициального нефрита (с 26,3 до 86%; $p<0,001$). Распространенность хронической болезни почек у больных подагрой возросла в 2,1 раза (с 14,9 до 31,3%; $p<0,001$).

В последние годы у больных подагрой отмечается увеличение частоты АГ в 1,6 раза ($p<0,001$), СД в 1,8 раза ($p<0,001$) и ожирения в 3,6 раза ($p<0,001$). Частота случаев ишемической болезни сердца (ИБС) в двух группах статистически значимо не различалась ($p=0,853$; рис. 2).

При анализе приверженности лечению у больных подагрой установлено, что число пациентов, не принимающих базисную терапию, увеличилось в 2,6 раза ($p<0,001$; рис. 3). Также отмечается двукратное снижение количества пациентов, принимающих аллопуринол постоянно ($p<0,001$).

Средняя доза аллопуринола составила 230,61 (200,0–300,0) мг. Число больных, отметивших нерегулярный прием базисной терапии, возросло в 1,8 раза (χ^2 ; $p<0,001$).

Обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что в 2016 г. среди больных подагрой преобладали лица трудоспособного возраста. При изучении возраста дебюта подагры также установлено значимое увеличение числа больных трудоспособного возраста (до 60 лет). Это является свидетельством экономического ущерба, наносимого подагрой. Согласно данным нашего исследования, за последние годы возросла частота дебюта подагры у пожилых пациентов (старше 70 лет). Это сопоставимо с результатами исследователей из США, указывающими на увеличение распространенности подагры в возрастной группе старше 75 лет [15].

Анализ сроков установления диагноза подагры в Иркутске показал, что значимо возросла частота поздней диагностики заболевания (свыше 5 лет). Отечественные и зарубежные исследователи также отмечают, что сроки установления правильного диагноза подагры составляют от 6 до 8 лет после начала заболевания [16]. Поздняя диагностика подагры является одной из основных проблем качественного управления заболеванием. Считается, что при первом приступе артрита подагра правильно диагностируется лишь у 10–15% больных, а у 30–40% диагноз устанавливается лишь через 5–7 лет

[16]. Причиной поздней диагностики подагры могут являться диагностические ошибки и несвоевременное направление больных к ревматологу [16, 17]. Так, согласно результатам нашего исследования, у 57% больных подагрой в течение первого года заболевания был неправильно установлен диагноз. Из ошибочных диагнозов наиболее часто встречались первичный остеоартрит (37%), ревматоидный артрит (8%) и ушиб стопы (8%), среди других диагнозов фигурировали также панариций, псориатический артрит, реактивный артрит, трофическая язва, гематома, эпикондилит, рожистое воспаление, посттромбофлебитический синдром. Не были своевременно направлены к ревматологу 23% больных. Эта проблема касается и многих других ревматических заболеваний. Известно, что направление к ревматологу улучшает точность диагностики и исход болезни. Больные длительно наблюдались и лечились у терапевта, получали консультации хирурга, травматолога, сосудистого хирурга, и зачастую только при появлении признаков хронизации болезни (тофусов) их направляли к ревматологу [18].

Считается, что в 70–90% случаев подагра дебютирует с поражения I плюснефалангового сустава стопы [17]. По данным нашего исследования, в последние годы отмечают

ся значимое увеличение (с 40 до 51,2%) частоты классического дебюта подагры с поражения I плюснефалангового сустава стопы, а также некоторое снижение частоты неклассического дебюта, при котором преимущественно поражаются мелкие суставы кистей. Это может считаться положительным аспектом, так как «атипичность» дебюта подагры нередко является причиной диагностических ошибок [3]. Клиническая картина острого подагрического артрита — интермиттирующее поражение I плюснефалангового сустава — является характерным признаком подагры. В ряде работ показано, что именно высокая специфичность делает этот признак высокодостоверным при проведении диагностического поиска. Однако этот признак может встречаться и при других артритах, правда, значительно реже [17]. При необычном течении болезни или по мере ее прогрессирования большое значение приобретают диагностические критерии, позволяющие заподозрить подагру и подтвердить диагноз. В настоящее время используются критерии подагры, разработанные ACR/EULAR в 2015 г. Они обладают большей специфичностью, и применение их возможно также в межприступный период болезни [13, 14].

В 2016 г. значимо возросло (с 42 до 77%) число случаев хронического течения подагры. Этот факт является крайне тревожным и требует самого пристального внимания, так как может свидетельствовать о неадекватном врачебном контроле за больными подагрой.

При анализе факторов, провоцирующих обострение артрита, обращает на себя внимание возросшая в 2 раза (с 10,4 до 22,2%) частота артрита, вызванного употреблением алкоголя. Также значимо снизилась (с 17,5 до 1,9%) частота приема диуретиков как причины обострения подагры. Возможно, это обусловлено внедрением в работу врачей современных рекомендаций, согласно которым назначение диуретиков больным подагрой допускается только по жизненным показаниям [19].

По нашим данным, за последние годы увеличилось число случаев тофусной подагры. В 2007 г. тофусы были обнаружены у 31,7% больных подагрой, а в 2016 г. — уже у 40,9%, преимущественно поражались суставы стопы ($p=0,017$). Есть мнение, что возможная причина этого явления — поздняя диагностика подагры и отсутствие адекватной антигиперурикемической терапии [20]. Видимые отложения кристаллов МУН являются признаком хронизации болезни, хотя скорость их формирования крайне вариабельна [15].

В 2016 г. значимо возросло (с 62 до 88%) число пациентов с гиперурикемией. Возможно, это связано с многократным увеличением частоты метаболических нарушений и коморбидных заболеваний у пациентов с подагрой [21]. Подагра часто сочетается с ожирением, АГ, хронической почечной недостаточностью, у большинства больных подагрой определяется высокий кардиоваскулярный риск по шкале SCORE [22]. Есть сведения, что частота выявления СД 2-го типа прямо коррелирует с частотой обнаружения гиперурикемии [23]. Предполагается также, что при ожирении снижается почечная экскреция и возрастает продукция уратов [10]. Так, согласно результатам нашего исследова-

ния, частота ожирения у больных подагрой возросла в 3,6 раза, СД 2-го типа — в 1,7 раза, АГ — в 1,6 раза. Известно, что частота АГ у пациентов с подагрой колеблется от 25 до 52% [22]. Влиянием метаболических нарушений на уратный обмен можно объяснить рост заболеваемости подагрой за последние десятилетия [9].

С увеличением частоты гиперурикемии тесно связана и распространенность поражения почек при подагре. Частота подагрической нефропатии возросла с 60,0% в 2007 г. до 84,9% в 2016 г. ($p<0,001$). Отмечено значимое увеличение распространенности нефролитиаза (с 48,8 до 57,5%) и интерстициального нефрита (с 26,3 до 86%). Частота хронической болезни почек у больных подагрой увеличилась вдвое. Известно, что нефролитиаз у больных первичной подагрой встречается в 10 раз чаще, чем в популяции [22]. По некоторым данным, поражение почек при подагре наблюдается в 30–75% случаев, частота нефролитиаза может достигать 50%. При стойкой гиперурикемии риск развития хронической болезни почек возрастает в 10 раз [24].

При анализе приверженности лечению у больных подагрой установлено, что число пациентов, не принимающих базисную терапию, увеличилось в 2,6 раза. Также отмечается двукратное снижение количества пациентов, принимающих аллопуринол постоянно (с 20 до 10%). Число больных, указавших на нерегулярный прием базисной терапии, возросло в 1,8 раза. Это согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов о стабильно низком проценте больных подагрой, постоянно принимающих аллопуринол (18–44%) [25]. При проведенном нами опросе о причинах отказа от приема аллопуринола в постоянном режиме пациенты чаще всего отмечали собственную забывчивость («забываю принимать» — 53,3%). Среди других причин отказа были страх возникновения побочных эффектов (40%), индивидуальная непереносимость (4,5%), вероятность обострения артрита в начале приема препарата (2,2%). Последнее часто происходит из пренебрежения врачами рекомендациями по профилактике приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии, несмотря на четкие указания на ее необходимость. Данная ошибка может быть основной причиной отказа пациента от приема уратснижающих препаратов, низкой приверженности лечению [25].

Выводы. При изучении динамики клинических особенностей течения подагры выявлено несколько негативных тенденций: увеличение доли больных трудоспособного возраста, рост числа случаев хронической тофусной подагры, увеличение частоты приема алкоголя как фактора, провоцирующего обострение заболевания, а также значительное увеличение распространенности у больных подагрой сопутствующих заболеваний, особенно ожирения. Отмечаются рост числа случаев поздней диагностики заболевания и снижение количества пациентов, приверженных лечению. Эти явления могут свидетельствовать о недостаточном врачебном контроле за больными подагрой. Из положительных моментов можно отметить снижение частоты атипичного дебюта болезни, что может способствовать ее ранней диагностике, а также уменьшение употребления больными подагрой диуретиков.

1. Luk A, Simkin P. Epidemiology of Hyperuricemia and Gout. *Am J Manag Care*. 2005 Nov;11(15 Suppl):S435-42; quiz S465-8.
2. Барскова ВГ. Диагностика подагрического артрита. Русский медицинский журнал. 2011;19(10):10-2. [Barskova VG. Gout arthritis diagnosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2011;19(10):10-2. (In Russ.)].
3. Барскова ВГ, Мукагова МВ, Северинова МА и др. Диагностика подагры. Сибирский медицинский журнал. 2012;112(5):132-5. [Barskova VG, Mukagova MV, Severinova MA, et al. Gout diagnostics. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2012;112(5):132-5. (In Russ.)].
4. Mikuls TR, Saag KG. New insights into gout epidemiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Mar;18(2):199-203. doi: 10.1097/01.bor.0000209435.89720.7c.
5. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):109-15.
6. Владимиров СА, Елисеев МС, Раденска-Лоповок СГ, Барскова ВГ. Дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и подагры. Современная ревматология. 2008;2(4):39-41. [Vladimirov SA, Eliseev MS, Radenska-Lopovok SG, Barskova VG. Differential diagnosis of rheumatoid arthritis and gout. *Sovremennaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;2(4):39-41. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-505.
7. Башкова ИБ, Мадьянов ИВ, Прокопьева ТВ. Подагра и сахарный диабет: синдром взаимоотношения с летальным исходом. Здравоохранение Чувашии. 2015;4(4):80-1. [Bashkova IB, Madyanov IV, Prokop'eva TV. Gout and diabetes: burdened syndrome with fatal outcome. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2015;4(4):80-1. (In Russ.)].
8. Маркелова ЕИ, Корсакова ЮО, Барскова ВГ. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных подагрой. Сибирский медицинский журнал. 2013;116(1):52-8. [Markelova EI, Korsakova YuO, Barskova VG. Left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;116(1):52-8. (In Russ.)].
9. Елисеев МС, Мукагова МВ, Глухова СИ. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):45-50. [Eliseev MS, Mukagova MV, Glukhova SI. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):45-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-45-50.
10. Шангина АМ, Говорин АВ, Шапова-лов КГ. Состояние микроциркуляции при различных вариантах течения подагры. Современные проблемы ревматологии. 2013;(5):61-8. [Shangina AM, Govorin AV, Sharovalov KG. Microcirculation in various options of gout. *Sovremennye problemy revmatologii*. 2013;(5):61-8. (In Russ.)].
11. Шангина АМ, Говорин АВ, Кушнаренко НН, Витковский ЮА. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с первичной подагрой. Сибирский медицинский журнал. 2011;101(2):54-6. [Shangina AM, Govorin AV, Kushnarenko NN, Vitkovskii YuA. Vascular-platelet hemostasis in patients with primary gout. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;101(2):54-6. (In Russ.)].
12. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. Вестник РАМН. 2008;(6):29-31. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Vestnik RAMN*. 2008;(6):29-31. (In Russ.)].
13. Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct;74(10):1789-98. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
14. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):581-5. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585.
15. Dirken-Heukensfeldt J, Teunissen T, van de Lisdonk EH, et al. Clinical features of women with gout arthritis. A systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010 Jun;29(6):575-82. doi: 10.1007/s10067-009-1362-1. Epub 2010 Jan 19.
16. Барскова ВГ. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение. Терапевтический архив. 2010;82(1):64-8. [Barskova VG. Chronic gout: causes, clinical manifestations, treatment. *Tерапевтический архив*. 2010;82(1):64-8. (In Russ.)].
17. Барскова ВГ. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2007;1(1):10-2. [Barskova VG. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European Antirheumatic League Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):10-2. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-432.
18. Карнакова МВ. Ошибки в диагностике и лечении подагры. Современные проблемы ревматологии. 2013;(5):39-44.
- [Karnakova MV. Mistakes of gout treatment and diagnostics. *Sovremennye problemy revmatologii*. 2013;(5):39-44. (In Russ.)].
19. Барскова ВГ. Рациональные подходы к лечению подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги). Современная ревматология. 2008;2(1):16-8. [Barskova VG. Rational approaches to the treatment of gout (according to the EULAR Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(1):16-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2008-453.
20. Жарская ФС, Полковникова ОП, Кохан ВГ. Особенности течения подагрического артрита по данным городского ревматологического кабинета Хабаровска и эффективность школы «Подагра». Современная ревматология. 2010;4(2):54-6. [Zharskaya FS, Polkovnikova OP, Kokhan VG. The course of gouty arthritis according to the Khabarovsk city rheumatology room and the effectiveness of gout school. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(2):54-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-603.
21. Елисеев МС, Барскова ВГ, Денисов ИС. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). Терапевтический архив. 2015;87(5):10-5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Tерапевтический архив*. 2015;87(5):10-5. (In Russ.)].
22. Хабижанова ВБ. Оценка кардиоваскулярного риска при подагре. Medicus. 2015;4(4):74-6. [Habizhanova VB. Estimation of cardiovascular risk in gout. *Medicus*. 2015;4(4):74-6. (In Russ.)].
23. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for 2 type diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):361-2. Epub 2007 Oct 31. doi: 10.2337/dc07-1276.
24. Шукурова СМ, Джонназарова ДХ, Абдуллоев МФ. Клинико-лабораторная и инструментальная характеристика нефропатии у больных подагрой. Здравоохранение Таджикистана. 2012;(4):72-4. [Shukurova SM, Dzhonnazarova DKh, Abdulloev MF. Clinicco-laboratorial and tool characteristic of nephropathy at patients with gout. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. 2012;(4):72-4. (In Russ.)].
25. Михневич ЭА. Ошибки и проблемы назначения аллопуринола пациентам с подагрой. Здравоохранение. 2014;(3):27-30. [Mikhnevich EA. Errors and problems of allopurinol prescription in patients with gout. *Zdravookhranenie*. 2014;(3):27-30. (In Russ.)].

Поступила 23.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания

Комарова Е.Б.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск
91045, Луганск, Квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г

Уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и оценка степени васкуляризации синовиальной оболочки (СО) могут отражать интенсивность процессов ангиогенеза, которые являются важным этапом в инициации и хронизации ревматоидного артрита (РА).

Цель исследования — изучение уровня VEGF в крови и степени васкуляризации СО у больных РА в зависимости от длительности и степени активности заболевания, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Пациенты и методы. 173 пациентам с диагнозом РА (женщин — 85%, мужчин — 15%, средний возраст — $47,7 \pm 10,22$ года, средняя длительность заболевания — $3,82 \pm 3,43$ года) были проведены УЗИ с доплером суставов кисти с оценкой интенсивности васкуляризации СО и определение концентрации VEGF в крови методом иммуноферментного анализа (BCM Diagnostic, Канада).

Результаты. У пациентов с длительностью РА менее 2 лет уровень VEGF в крови был на 30% выше и в 4 раза чаще встречалась оценка васкуляризации СО в 3 балла, чем у больных с длительным течением РА. У пациентов с высокой степенью активности РА концентрация VEGF в крови оказалась в 2 раза выше и в 6 раз чаще наблюдалась оценка васкуляризации СО в 3 балла по сравнению с пациентами с низкой активностью РА. У пациентов с уровнем АЦЦП более 60 Ед/мл уровень VEGF в крови был в 1,5 раза выше и в 2 раза чаще имелась оценка васкуляризации СО в 2–3 балла по сравнению с пациентами, низкопозитивными по АЦЦП. Высокий уровень VEGF и гипervаскуляризация СО могут быть маркерами тяжелого клинического течения и высокого темпа прогрессирования РА, а также развития ранней деструкции суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; сосудистый эндотелиальный фактор роста; васкуляризация синовиальной оболочки; длительность заболевания; активность заболевания; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Контакты: Елена Борисовна Комарова; elbelcom@ua.fm

Для ссылки: Комарова ЕБ. Маркеры ангиогенеза у больных ревматоидным артритом в зависимости от клинических особенностей заболевания. Современная ревматология. 2017(11):28–32.

Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics

Komarova E.B.

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk
1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045

The level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the assessment of synovial vascularization can reflect the intensity of angiogenic processes that are an important step in the initiation and chronicity of rheumatoid arthritis (RA).

Objective: to study the blood level of VEGF and to assess the degree of synovial vascularization in patients with RA depending on the duration of the disease and the degree of its activity and on the level of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies.

Patients and methods. A total of 173 patients (women, 85%; men, 15%; mean age, 47.7 ± 10.22 years; mean disease duration, 3.82 ± 3.43 years) diagnosed with RA underwent Doppler ultrasonography of the hand joints with assessment of the intensity of synovial vascularization and determination of blood VEGF concentrations by enzyme immunoassay (BCM Diagnostic, Canada).

Results. In patients with RA duration less than 2 years, the blood level of VEGF was 30% higher and the synovial vascularization scored 3 was 4 times more common than in those with longer RA durations. In RA patients with high disease activity, blood VEGF concentrations were 2 times higher and the synovial vascularization scored 3 was observed 6 times more often than in those with low RA activity. In patients with the blood level of anti-CCP antibodies over 60 U/ml was 1.5-fold higher and the synovial vascularization score of 2–3 was twice more frequently than in those who were lowly positive for anti-CCP antibodies. High VEGF levels and synovial hypervascularization may be markers for the severe clinical course of RA and for its high progression rate, as well as for the development of early joint destruction.

Keywords: rheumatoid arthritis; vascular endothelial growth factor; synovial vascularization, disease duration; disease activity; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

Contact: Elena Borisovna Komarova; elbelcom@ua.fm

For reference: Komarova EB. Markers of angiogenesis in patients with rheumatoid arthritis depending on its clinical characteristics. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):28–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-28-32>

Ангиогенез в синовиальной оболочке (СО) суставов считается одним из важных этапов патогенеза ревматоидного артрита (РА) [1]. Ангиогенез определяется при гистологическом исследовании СО на самых ранних стадиях развития РА, при артроскопии суставов он наблюдается в виде усиленной сети сосудов в СО [2]. Гипоксия тканей, нарушение системы антиоксидантной защиты, провоспалительные цитокины и факторы роста стимулируют процессы ангиогенеза при РА [3]. Кроме того, формирование новых кровеносных сосудов способствует поступлению питательных веществ и кислорода к увеличенной воспалительной клеточной массе и сохранению синовита, усилению синовиальной инфильтрации, гиперплазии СО, что создает порочный круг [4].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) является наиболее специфичным иммунологическим маркером, который характеризует данный процесс [5, 6]. VEGF обнаружен в сыворотке крови, синовиальной ткани и синовиальной жидкости пациентов с РА, при этом концентрация сывороточного VEGF значительно выше в крови у больных РА по сравнению со здоровыми и пациентами с остеоартритом [7, 8]. VEGF может стимулировать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий [9, 10].

Кроме иммунологических маркеров ангиогенеза, для оценки васкуляризации СО при РА может быть использовано УЗИ с доплером, который кодирует амплитуду мощности спектральной плотности сигнала и является чувствительным методом, характеризующим кровообращение в мелких сосудах СО [3, 11]. Во многих исследованиях подтверждено, что УЗИ с доплером способно выявлять гиперваскуляризацию СО в суставах при РА [12, 13].

Учитывая данные литературы о роли ангиогенеза и факторов роста в патогенезе РА, оценка интенсивности ангиогенеза в зависимости от клинического течения у больных РА является актуальной для современной ревматологии.

Цель исследования — изучить особенности изменения уровня VEGF в крови и васкуляризации СО у больных РА в зависимости от длительности и степени активности заболевания, уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Пациенты и методы. В условиях ревматологического отделения Луганской республиканской клинической больницы обследовано 173 пациента с диагнозом РА (верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR 2010 г.) без сопутствующей патологии. Среди обследованных преобладали женщины 147 (85%), мужчин было 26 (15%). Возраст

больных составлял от 22 до 65 лет (в среднем — $47,7 \pm 10,22$ года), средняя длительность заболевания — $3,82 \pm 3,43$ года. Оценка степени активности РА проводилась по индексу DAS28-СРБ. Положительными по АЦЦП (≥ 20 Ед/мл) были 152 (86%) пациента, отрицательными — 21 (14%).

Лабораторные методы исследования включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение иммуноферментным методом в сыворотке крови концентраций СРБ и фактора некроза опухоли α (Вектор-Бест, Россия), АЦЦП (Orgentec, Германия), VEGF (BCM Diagnostic, Канада).

Для оценки степени васкуляризации СО суставов кисти использовалось доплеровское исследование в цветном и энергетическом режимах на УЗ-аппарате «ESAOTE MyLAB 40» (Нидерланды, 2008) с линейным датчиком 7,5 L70. Поперечные сканы разделялись на три равных сегмента (радиальный, медиальный и ульнарный) для удобства оценки васкуляризации. Оценка проводилась по методике М. Нау и соавт. [14], включающей 3-балльную шкалу: 0 — отсутствие визуализации паннуса/цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области; 1 — паннус, который незначительно визуализируется, и/или единичные цветные сигналы; 2 — умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов; 3 — максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью непараметрических методов, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) на персональном компьютере с использованием пакетов лицензионных программ (Excel — Microsoft и Statistica — StatSoft, США). Оценивали средние значения медианы (Me), нижние и верхние квартили (LQ и UQ), критерии Манна–Уитни (Z), Крускала–Уоллиса (KW), χ^2 , достоверность статистических показателей. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Для изучения особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от длительности заболевания все обследованные больные были разделены на три группы: в 1-ю группу вошел 61 (35%) пациент с продолжительностью РА 0–23 мес, во 2-ю — 58 (33,5%) больных с длительностью РА 2–5 лет и в 3-ю — 54 (31,5%) пациента, у которых давность РА составила более 5 лет.

Оценка степени васкуляризации СО в зависимости от длительности РА отражена в табл. 1. Оценка в 0 баллов преобладала у пациентов 3-й группы, достоверные различия определялись при сравнении с 1-й группой больных ($\chi^2=4,82$; $p=0,028$). Оценка степени васкуляризации СО в 1 балл чаще регистрировалась у больных 2-й группы и реже всего — у пациентов 1-й группы, что достоверно отличалось от показателей других двух групп ($\chi^2=5,43$, $p=0,02$; $\chi^2=4,2$, $p=0,04$ соответственно). Преимущество пациентов с оценкой в 2 балла в 1-й группе было статистически недо-

Таблица 1. Степень васкуляризации СО у обследованных в зависимости от длительности РА

Балл	1-я (n=61)	Группа больных 2-я (n=58)	3-я (n=54)
0	7 (11,5)	10 (17,2)	16 (29,6)*
1	14 (23)	26 (44,8)*	23 (42,6)*
2	17 (27,9)	8 (13,8)	11 (20,4)
3	23 (37,7)	14 (24,1)	4 (7,4)*

Примечание. * — различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с 1-й группой по критерию χ^2 . Здесь и в табл. 3, 5: в скобках — процент больных.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

стоверным. Пациентов с оценкой васкуляризации СО в 3 балла больше всего оказалось в 1-й группе и меньше всего — в 3-й группе, что достоверно отличалось от других групп сравнения ($\chi^2=13,01$, $p<0,001$; $\chi^2=5,55$, $p=0,02$ соответственно).

Результаты анализа показателя васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от длительности РА представлены в табл. 2. Васкуляризация СО была более выражена у больных 1-й группы и достоверно отличалась от таковой в группах сравнения ($Z=2,18$, $p=0,03$; $Z=3,26$, $p=0,001$ соответственно), также данный показатель превалировал у пациентов 2-й группы при сравнении с пациентами 3-й группы ($Z=2,13$; $p=0,03$). Анализ уровня VEGF показал, что он был выше в 1-й группе по сравнению с 3-й группой ($Z=2,02$; $p=0,04$), сравнение между другими группами не выявило достоверных различий ($Z=1,57$, $p=0,12$; $Z=0,8$, $p=0,42$ соответственно).

При дисперсионном анализе ANOVA установлено, что продолжительность РА влияла на показатель васкуляризации СО ($p<0,05$). Уровень VEGF имел тенденцию к снижению по мере увеличения продолжительности заболевания, но статистически незначимо (см. табл. 2).

Для выявления особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в крови в зависимости от степени активности РА все обследованные были разделены на три группы: в I группу вошли 16 (9%) пациентов с низкой степенью активности РА ($\text{DAS28} \leq 3,2$), во II группу — 79 (46%) больных с умеренной активностью РА ($\text{DAS28} = 3,3-5,2$) и в III группу — 78 (45%) больных с высокой активностью РА ($\text{DAS28} > 5,2$).

Установлено, что с нарастанием активности РА увеличивается интенсивность васкуляризации СО (табл. 3). Так, в I группе преобладали пациенты с оценкой в 0 баллов по сравнению со II ($\chi^2=5,0$, $p=0,025$) и III ($\chi^2=6,83$, $p=0,009$) группами, а в III группе — больные с оценкой в 3 балла по сравнению с I ($\chi^2=4,17$, $p=0,04$) и II ($\chi^2=6,7$, $p=0,015$) группами. Статистических различий в частоте оценок в 1–2 балла между группами не выявлено.

Интенсивность васкуляризации СО была достоверно более выражена в III группе, чем в I ($Z=2,92$, $p=0,003$) и II ($Z=1,99$, $p=0,045$) группах, различия между I и II группами недостоверны ($Z=0,29$, $p=0,77$; табл. 4). Уровень VEGF в крови нарастал с увеличением степени активности РА и в III группе был выше, чем в I и II ($Z=3,49$, $p<0,001$; $Z=2,81$, $p=0,005$ соответственно), во II группе он оказался статистически выше по сравнению с I группой ($Z=2,63$, $p=0,008$).

При дисперсионном анализе ANOVA было установлено, что степень активности РА влияла на оценку васкуляризации СО ($p<0,01$) и уровень VEGF в крови ($p<0,001$).

Таблица 2. Степень васкуляризации СО и уровень VEGF у обследованных в зависимости от длительности РА, Ме (LQ; UQ)

Показатель	1-я (n=61)	Группа больных 2-я (n=58)	3-я (n=54)	KW	p
Степень васкуляризации СО, баллы	2 (1; 3) [#]	1 (1; 2) [*]	1 (1; 1) ^{*#}	5,35	0,021
Уровень VEGF, пг/мл	472,96 (341,1; 582,1)	352,6 (281,9; 588)	324,1 [*] (199,2; 556,2)	4,6	0,08

Примечание. * — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с 1-й группой по критерию Манна–Уитни; # — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со 2-й группой по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Степень васкуляризации СО у обследованных в зависимости от активности РА

Балл	I (n=16)	Группа больных II (n=79)	III (n=78)
0	6 (37)	9 (12) [*]	7 (9) [*]
1	6 (37)	24 (31)	13 (17)
2	3 (19)	33 (41)	30 (38)
3	1 (7)	13 (17)	28 (36) ^{*#}

Примечание. * — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с I группой по критерию 2; # — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со II группой по критерию 2.

Таблица 4. Степень васкуляризации и уровень VEGF у обследованных в зависимости от степени активности РА, Ме (LQ; UQ)

Показатель	I (n=16)	Группа обследованных II (n=79)	III (n=78)	KW	p
Степень васкуляризации СО, баллы	1 (0; 2)	1 (1; 2)	2 (1; 3) ^{*#}	10,31	0,006
VEGF, пг/мл	230,5 (178,1; 385,3)	356,4 (278,9; 553,1) [*]	564,4 (340,1; 758,4) ^{*#}	17,37	<0,001

Примечание. * — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с I группой по критерию Манна–Уитни; # — различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении со II группой по критерию Манна–Уитни.

Для выявления особенностей васкуляризации СО и уровня VEGF в зависимости от уровня АЦЦП в крови 152 позитивных по АЦЦП больных были разделены на две группы: низкопозитивные по АЦЦП (≤ 60 Ед/мл; $n=59/39\%$) и высокопозитивные по АЦЦП (>60 Ед/мл; $n=93/61\%$).

Анализ оценки степени васкуляризации СО в зависимости от уровня АЦЦП в крови показал, что оценка в 0 баллов встречалась одинаково часто в сравниваемых группах (табл. 5). Оценка степени васкуляризации СО в 1 балл преобладала в группе низкопозитивных по АЦЦП пациентов ($p=0,01$), в 2 и 3 балла — в группе высокопозитивных ($p<0,05$).

Отмечено также достоверное увеличение степени васкуляризации СО в группе высокопозитивных по АЦЦП пациен-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 5. Степень васкуляризации СО в зависимости от уровня АЦЦП в крови у пациентов с РА

Балл	Группа больных		χ^2	p
	низкопозитивные по АЦЦП (n=59)	высокопозитивные по АЦЦП (n=93)		
0	20 (34)	19 (20,5)	2,76	0,09
1	24 (41)	19 (20,5)*	6,33	0,01
2	9 (15)	32 (34)*	5,79	0,02
3	6 (10)	23 (25)*	4,06	0,04

Примечание. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

Таблица 6. Степень васкуляризации СО и уровень VEGF у обследованных в зависимости от уровня АЦЦП, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа больных		KW	p
	низкопозитивные по АЦЦП (n=59)	высокопозитивные по АЦЦП (n=93)		
Васкуляризация СО, баллы	1 (1; 2)	2 (1; 2)*	6,56	0,01
VEGF, пг/мл	343,35 (190,62; 561,28)	470,23 (324,3; 676,85)*	7,88	0,005

Примечание. * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$) по критерию Манна–Уитни.

тов ($Z=2,41$, $p=0,02$). У этих пациентов также был значительно выше уровень VEGF в крови ($Z=2,81$, $p=0,005$; табл. 6).

При дисперсионном анализе ANOVA установлено, что уровень АЦЦП в крови у больных РА влияет на показатель васкуляризации СО ($p=0,01$) и уровень VEGF в крови ($p=0,005$).

Обсуждение. В нашем исследовании у пациентов с длительностью РА менее 2 лет уровень VEGF в крови был на 30% выше, чем у больных с длительным течением РА. Это совпадает с данными исследования G. Clavel и соавт. [9], которые у пациентов в раннем периоде артрита при верификации РА отмечали более высокие сыровоточные концентрации VEGF, чем у пациентов с длительным течением РА, получавших лечение. Ряд других исследований подтверждает, что снижение в сыворотке крови концентрации VEGF происходит на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [15, 16]. S. Ballara и соавт. [7] установили, что сыровоточный уровень VEGF при раннем РА коррелирует с прогрессирующей рентгенологической деструкцией в течение года. Также у пациентов с длительностью РА менее 2 лет при УЗИ суставов с доплером преобладали показатели гиперваскуляризации СО (в 4 раза чаще фиксировалась оценка в 3 балла) по сравнению с пациентами с длительностью РА более 5 лет. Именно в начале заболевания РА интенсивно протекают процессы ангиогенеза и

гиперплазии СО [8, 9, 17]. У пациентов с РА интенсивность сигнала при УЗИ с доплером коррелирует с гистологической оценкой интенсивности васкуляризации СО [18].

В нашем исследовании установлено, что с ростом степени активности РА в 2 раза увеличивается концентрация VEGF в крови пациентов. Возможно, это связано с высокой продукцией провоспалительных цитокинов и СРБ, которые стимулируют выработку VEGF. У больных РА с высокой степенью активности, несмотря на базисную терапию, остается относительно высокой сыровоточная концентрация VEGF [7], а лечение инфликсимабом приводит к ее заметному снижению, но не нормализации [3]. Гиперваскуляризация СО преобладала у больных с высокой степенью активности РА, у которых в 6 раз чаще отмечена оценка в 3 балла по сравнению с пациентами с низкой активностью заболевания. В более ранних исследованиях показана корреляция количественной оценки васкуляризации СО в суставах

у больных РА с СОЭ, уровнем СРБ и DAS [13, 15].

У пациентов с АЦЦП >60 Ед/мл уровень VEGF в крови был в 1,5 раза выше и в 2 раза чаще фиксировалась оценка васкуляризации в 2–3 балла по сравнению с низкопозитивными по АЦЦП пациентами. Полученные данные подтверждают и другие авторы, наблюдавшие более тяжелое течение РА, раннее развитие деструкции в суставах и быстрое прогрессирование заболевания у высокопозитивных по АЦЦП больных [19, 20].

Таким образом, уровень VEGF в плазме крови и интенсивность васкуляризации СО у больных РА, по данным нашего исследования, зависят от длительности заболевания, степени активности и уровня АЦЦП в крови. Увеличение уровня VEGF в крови и гиперваскуляризация СО могут быть использованы как маркеры тяжелого клинического течения РА, высокого темпа прогрессирования заболевания и развития ранней деструкции суставов, что требует назначения ранней агрессивной базисной терапии РА с применением ГИБП.

Выводы:

1. Гиперваскуляризация СО значительно чаще встречается у больных РА с длительностью до 2 лет, высокой степенью активности и уровнем АЦЦП в крови >60 Ед/мл.

2. Наиболее высокий уровень VEGF в крови отмечается у больных РА с ранней стадией заболевания, высокой степенью активности и уровнем АЦЦП в крови >60 Ед/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol.* 2009 Jun;90(3):249–61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x.
2. Лялина ВВ, Шехтер АБ. Артроскопия и морфология синовиов. Москва: Наука; 2007. 108 с. [Lyalina VV, Shekhter AB. *Artroskopiya i morfologiya sinovito* [Arthroscopy and morphology of synovitis]. Moscow: Nauka; 2007. 108 p.]
3. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6):721–8. Epub 2005 Jan 11. doi: 10.1093/rheumatology/keh524.
4. Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005;43(1): 57–60. [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of

- vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2005-558.
5. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9):1248-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566166.
6. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):523-7. doi: 10.1007/s00296-011-2210-6. Epub 2011 Nov 9.
7. Ballara S, Taylor PC, Reusch P, et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Sep;44(9):2055-64. doi: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2.
8. Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, et al. Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005 Aug;66(8):864-8. doi: 10.1016/j.humimm.2005.05.004.
9. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. 2007 Aug;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014.
10. Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033.
11. Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Nov;51(11):2034-8. doi: 10.1093/rheumatology/kes124.
12. Осипянц РА, Каратеев ДЕ, Панасюк ЕЮ и др. Оценка структурных изменений суставов кистей и темпов прогрессирования ревматоидного артрита по данным сонографии. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):132-7. [Osipyants RA, Karateev DE, Panasyuk EYu, et al. Evaluation of the structural changes of the hand joints and the rates of rheumatoid arthritis progression according to ultrasound data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):132-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639.
13. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May;50(5):962-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq415. Epub 2010 Dec 23.
14. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2303-8. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2303::AID-ANR7>3.0.CO.
15. Hama M, Uehara T, Takase K, et al. Power Doppler ultrasonography is useful for assessing disease activity and predicting joint destruction in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab-preliminary data. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1327-33. doi: 10.1007/s00296-011-1802-5. Epub 2011 Feb 4.
16. Strunk J, Rumbaur C, Albrecht K, et al. Linking systemic angiogenic factors (VEGF, angiogenin, TIMP-2) and Doppler ultrasound to anti-inflammatory treatment in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2013 May;80(3):270-3. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.001. Epub 2012 Oct 23.
17. Ten Cate DF, Luime JJ, Swen N, et al. Role of ultrasonography in diagnosing early rheumatoid arthritis and remission of rheumatoid arthritis – a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 8;15(1):R4. doi: 10.1186/ar4132.
18. Koski JM, Saarakkala S, Helle M, et al. Power Doppler ultrasonography and synovitis: correlating ultrasound imaging with histopathological findings and evaluating the performance of ultrasound equipments. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1590-5. doi: 10.1136/ard.2005.051235.
19. Machold KP. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Feb;46(2):342-9. doi: 10.1093/rheumatology/kel237.
20. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):385-90. [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. An association of cytokine levels with disease activity, autoantibody levels, and joint destructive changes in early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):385-90. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-385-390.

Поступила 21.12.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Ревматоидный артрит у пожилых пациентов

Раскина Т.А.¹, Малышенко О.С.¹, Панкратова С.Ю.², Фанасков В.Б.², Летаева М.В.¹¹ГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; ²ГКУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн», Кемерово, Россия
¹650029, Кемерово, ул. Ворошилова 22 А; ²650000, Кемерово, ул. 50 лет Октября, 10

Ревматоидный артрит (РА), поражающий около 1% взрослого населения преимущественно старшего возраста, имеет особенности клинической картины при дебюте у лиц пожилого и старческого возраста. В статье представлены два клинических случая, которые показательны как редкий вариант дебюта РА в старческом возрасте (86 лет). В первом случае у больной наблюдались острое начало, полиартрит с резкими болями, выраженными экссудативными явлениями, со значительным ограничением функции, относительно быстрое течение патологического процесса с высокой иммунологической активностью. У второго пациента, напротив, имело место постепенное начало заболевания с минимальными клиническими и иммунологическими проявлениями и быстрым развитием деструктивного процесса в суставах. У пациентов выявлено несколько сопутствующих заболеваний, что соответствует представленным разными авторами данным о коморбидности у пожилых, в том числе у пациентов с РА. Особенностью описанных клинических случаев является дебют заболевания в 86 лет, в связи с чем на этапе госпитализации проводился дифференциальный диагноз с суставным синдромом на фоне вероятной для такого возраста онкологической патологии, которая была исключена после обследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; особенности клинической картины; пожилой и старческий возраст.

Контакты: Ольга Степановна Малышенко; malysenko.mos@yandex.ru

Для ссылки: Раскина ТА, Малышенко ОС, Панкратова СЮ и др. Ревматоидный артрит у пожилых пациентов. Современная ревматология. 2016;(10)1:33–37.

Rheumatoid arthritis in elderly patients

Raskina T.A.¹, Malysenko O.S.¹, Pankratova S.Yu.², Fanaskov V.B.², Letaeva M.V.¹¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²Regional Clinical Hospital for War Veterans, Kemerovo, Russia¹22A, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²10, Fifty Years of October St., Kemerovo 650000

Rheumatoid arthritis (RA), which affects about 1% of the adult population mostly in old age, has specific clinical features at the onset in elderly and senile people. The paper describes two clinical cases that are demonstrative as the rare variant of RA onset at old age (86 years). In one case, the female patient was observed to have an acute onset, polyarthritis with sharp pains, obvious exudative phenomena, with significant functional limitation, and a relatively rapid course of the pathological process with high immunological activity. The other patient showed, on the contrary, a gradual onset of the disease with the minimal clinical and immunological manifestations and a rapid progressive joint destruction. Both patients were found to have several concomitant diseases, which corresponds to the comorbidity data given by different authors in elderly patients, including those with RA. The specific feature of the described clinical cases is the disease onset at 86 years; therefore during hospitalization, there was a differential diagnosis of articular syndrome in the presence of this age-related cancer that was ruled out by examination.

Keywords: rheumatoid arthritis; specific clinical features; elderly and senile age.

Contact: Olga Stepanovna Malysenko; malysenko.mos@yandex.ru

For reference: Raskina TA, Malysenko OS, Pankratova SYu, et al. Rheumatoid arthritis in elderly patients. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):33–37.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-33-37>

Старость — это зима для невест и время жатвы для ученых.
Вольтер

Ревматоидный артрит (РА), поражающий около 1% взрослого населения, преимущественно старшего возраста, имеет особенности клинической картины при дебюте у пожилых и старческого возраста. По классификации ВОЗ, к группе пожилого возраста относятся люди 60–74 лет, старческого возраста — 75–89 лет, долгожителями считаются лица старше 90 лет [1]. В России последние возрастные категории редко встречаются в практике ревматолога, учитывая среднюю продолжительность

жизни населения и влияние самих ревматических заболеваний на демографические показатели [1].

Определение предикторов тяжелого течения РА является актуальной задачей, так как в этих случаях необходимо проведение агрессивной терапии для возможной трансформации такого течения в более доброкачественное. Выделяют предикторы функциональной недостаточности, структурных изменений и повышенной смертности. К предикторам повышенной смертности относят средний и пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, высокие значения ревматоидного фактора (РФ), наличие внесуставных проявлений РА и коморбидных заболеваний, выраженных структурных изменений.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

По данным А.М. Сатыбалдыева и соавт. [2], начало РА в пожилом возрасте часто характеризуется низкой степенью активности воспалительного процесса, что при ретроспективной оценке классифицируется как «хроническое» течение заболевания. У таких пациентов признаки суставного синдрома развиваются постепенно, в течение нескольких месяцев [2, 3], а внесуставные проявления отмечаются не чаще чем в 20% случаев [4, 5].

S.C. Mastbergen и соавт. [6] считают, что РА у пожилых имеет более острое, практически без продромального периода, начало. Соотношение мужчин и женщин, у которых РА возник в пожилом возрасте, одинаковое — 1:1, в то время как в более молодом возрасте среди заболевших преобладают лица женского пола: соотношение мужчины:женщины составляет 1:3–1:4.

Примерно у 2/3 больных пожилого возраста РА начинается с симметричного олигоартрита, у 1/3 — с симметричного полиартрита, отмечается преимущественное поражение крупных суставов, а не мелких суставов кистей и стоп [2, 5]. Поражение крупных суставов в дебюте заболевания встречается в 30% случаев [2, 3].

Суставной синдром нередко сопровождается повышением температуры тела до фебрильных цифр с присоединением внесуставных признаков: лимфоаденопатии, ревматоидных узелков, полиневропатии (у 1/3 больных), ulcerации кожи.

Для РА у пожилых характерен быстрый деструктивный процесс в суставах в сочетании с пролиферативными изменениями и формированием анкилозов. Рентгенологическое исследование обладает малой чувствительностью в отношении выявления типичных для РА эрозивных поражений в ранних стадиях болезни, в связи с чем возможно несоответствие рентгенологической картины и функционального состояния пациента [3]. Так как формирование эрозий отмечается у 30% пациентов в первые полгода с момента дебюта РА, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии и УЗИ суставов в ранних стадиях РА [3].

По данным литературы, частота органических поражений при РА у пожилых больных и у пациентов более молодого возраста различается (см. таблицу) [2, 3].

Начало РА в пожилом возрасте требует проведения дифференциального диагноза с остеоартритом, при котором могут развиваться синовит и ограничение подвижности суставов, с кристаллическими артропатиями, в том числе с подагрой, ревматической полимиалгией и паранеопластическим процессом [2, 3, 5]. Серонегативные варианты РА необходимо дифференцировать с ремиттирующим серонегативным симметричным синовитом с выраженным отеком [2].

Дебют клинических проявлений, характерных для РА, предполагает наличие у пожилого пациента одной из двух ситуаций. Первая — сочетание опухолевого процесса и РА, при этом одно заболевание предшествует появлению другого и речь идет об их сочетании и взаимовлиянии без причинно-следственной связи между ними. Вто-

рая ситуация — появление РА как паранеопластического синдрома, развившегося в результате аутоиммунных реакций, обусловленных возникновением и прогрессированием опухолевого процесса. По данным литературы, среди костно-суставных поражений при неоплазиях наиболее часто наблюдается клиническая картина РА [2, 3, 5]. Проявления РА, по данным онкологов, встречаются у 13% их пациентов и чаще наблюдаются при опухолях легкого и желудочно-кишечного тракта. Суставной синдром в таких случаях проявляется симметричным полиартритом с вовлечением мелких суставов кистей и стоп. У некоторых больных наблюдаются подкожные ревматоидные узелки, рентгенологические признаки длительно текущего ревматоидного процесса — эрозивные изменения суставных поверхностей эпифизов. Эти изменения могут возникать уже в ранних стадиях злокачественного роста, отличаются резистентностью к глюкокортикоидам (ГК) и цитостатикам, применяющимся для лечения этих заболеваний, и чаще всего исчезают после радикального удаления опухоли. Эффект терапии в данном случае может быть одним из надежных критериев постановки диагноза.

В пожилом возрасте снижена неспецифическая иммунная защита, что проявляется несостоятельностью кожного и эндотелиального барьеров, низкой выработкой лизоцима, пропердина, недостаточностью антиоксидантной активности, фагоцитоза, системы комплемента. У пожилых пациентов отмечаются недостаточная экспрессия генов на Т-лимфоцитах, низкая активность естественных киллеров и слабая активация макрофагов на интерферон γ [2, 3].

В результате инволюции тимуса после 55 лет происходит снижение выхода стволовых клеток при сохранной продукции Т-клеток, но нарушенной у них способности к дифференцировке, результатом чего является избыток клонов CD8+. В пожилом возрасте снижены пролиферация лимфоцитов на неспецифические митогены, антигены вирусов, кожная реакция на антиген (туберкулиновая проба). Отмечается дисбаланс Th1-цитокинов: повышена выработка интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ5, ИЛ6 и снижена продукция ИЛ2, ИЛ3, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Нарушена элиминация злокачественных клеток, что приводит к развитию миеломной болезни, В-клеточных лимфом и др. Замедлено формирование антител

Частота (в %) внесуставных проявлений при РА у лиц разного возраста

Внесуставные проявления РА	Пациенты молодого возраста (до 60 лет) [3]	Пациенты пожилого возраста (60 лет — 74 года) [2]	Пациенты старческого возраста (старше 75 лет) [2]
Ревматоидные узелки	40	20	20
Капиллярит	26	15	15
Полиневропатия	20	8	8
Альвеолярный фиброз	14	5	5
Синдром Рейно	15	1	1
Перикардит, плеврит	5	<1	<1
Нефрит	8	<1	<1
Полимиозит	3	<1	<1

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

на иммунизацию до 6 нед (у молодых лиц — 2–3 нед). Образование CD28-клеток с укороченными теломерами свидетельствует о том, что эти клетки находятся на конечной стадии функционирования, возможно, вследствие хронической антигенной стимуляции. У пожилых людей снижена порция В-клеток в периферической крови, но при этом увеличена олигоклональная экспансия клеток, продуцирующих аутоантитела (РФ, антинуклеарный фактор). С возрастом уменьшается лейкоцитоз, характерный для микробной инфекции [2, 3]. Все это свидетельствует о том, что для лиц пожилого возраста в большей степени, чем для лиц более молодого возраста, характерно состояние иммунодефицита.

Коморбидность — актуальная проблема современной клинической гериатрической практики. В среднем при клиническом обследовании больных пожилого и старческого возраста диагностируется не менее 4–5 болезней, проявлений патологических процессов [2, 3]. Взаимовлияние заболеваний изменяет их классическую клиническую картину, течение, увеличивает количество осложнений и их тяжесть, ухудшает качество жизни и прогноз [2, 3]. При обследовании гериатрических больных часто бывает невозможно отделить суставную патологию от других заболеваний, играющих не менее важную роль в ограничении двигательной способности, ухудшении качества жизни (сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов, снижение зрения, слуха и др.). Сопутствующие инфекционные или гематологические нарушения затрудняют интерпретацию лабораторных показателей (СОЭ, СРБ, РФ). На качество жизни пожилых больных РА огромное влияние оказывает состояние депрессии, которое характеризуется угнетенным, подавленным настроением, утратой прежних интересов, повышенной утомляемостью, слабостью, нарушением сна, аппетита, снижением активности.

Так, при сравнении двух групп пациентов, вошедших в базу данных США заболевших РА в возрасте 40–50 лет и заболевших в возрасте старше 60 лет, оказалось, что у пожилых больных чаще диагностировали коморбидные состояния: поражение коронарных сосудов, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, инсульт и др. (CORRONA) [2, 3]. Анемия, согласно данным литературы, является одним из наиболее распространенных гематологических нарушений у пациентов пожилого возраста с РА [1–3], и частота ее составляет от 16 до 70% [2, 3]. Одни авторы считают анемию осложнением РА, другие — внесуставным проявлением РА [2, 5]. У 12–65% больных РА она связана с дефицитом железа [1, 3].

Возраст больных играет важную, а иногда и определяющую роль в выборе базисной терапии РА [7, 8]. Аминохинолиновые препараты у пожилых людей увеличивают риск развития ретинопатии, дегенеративных изменений макулярной области. Д-пеницилламин вызывает более частое возникновение дерматозов и вкусовых расстройств. При назначении препаратов золота требуется регулярный контроль гематологических показателей и состояния функции почек. Возрастных различий по индексу токсичности для метотрексата и азатиоприна не выяв-

лено. Тем не менее через 50 мес прекратили прием этих препаратов 30% больных старше 65 лет и лишь 10% пациентов моложе этого возраста. По данным биопсии почек, нефропатия при лечении циклофосфаном развилась у 20% лиц пожилого возраста и лишь у 1% 20-летних больных РА. При приеме азатиоприна отмечено более частое развитие оппортунистических инфекций у пожилых больных, чем у пациентов молодого возраста [7, 8].

Приводим два наблюдения РА у пациентов старческого возраста.

Больная Т., 86 лет, госпитализирована в ревматологическое отделение Областного клинического госпиталя для ветеранов войн (Кемерово) 20.01.2015 г. с жалобами на боль воспалительного характера в лучезапястных, I–V пьстно-фаланговых и I–V проксимальных межфаланговых суставах обеих кистей, утреннюю скованность до 2 ч.

Из анамнеза заболевания: 10.11.2014 г. появилась боль в левом плечевом, лучезапястных суставах и мелких суставах кистей. По рекомендации врача принимала ксефокам с положительным эффектом. 20.11 выполнена рентгенография кистей, выявлены просветления в головке основной кости I–II пальцев левой кисти, утолщение мягких тканей. Описанные изменения расценены как вероятный подагрический артрит. Лабораторные показатели, в том числе уровень мочевой кислоты, в пределах нормы. Назначены аллопуринол 100 мг/сут, ксефокам, компрессы с димексидом. В декабре 2014 г. в анализах крови: СОЭ 23 мм/ч, л. 11,2 • 10⁹/л, Нб 126 г/л; РФ 1+; СРБ 4+. Проводилось лечение в прежнем объеме, без эффекта. При повторном осмотре терапевтом установлен предварительный диагноз: РА. Больная госпитализирована для уточнения диагноза и подбора базисной терапии.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система соответствует возрастной норме. Болезненность и припухлость лучезапястных, I–IV пьстно-фаланговых и I–IV проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, ограничение движений в суставах. Число болезненных суставов — 15, число припухших суставов — 10 (рис. 1). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыханий (ЧД) 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент II тона над аортой, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в минуту, артериальное давление (АД) 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпаторно не определяется, пузрные симптомы отрицательные. Селезенка, почки не пальпируются.

Проведено обследование. В анализах крови: Нб 103 г/л, СОЭ 54 мм/ч, IgA 438,0 (норма до 400 г/л), СРБ 60,2 мг/л, РФ 4,0 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) 14,1 Ед/мл, железо сыворотки 2,3 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 62 в минуту, электрическая ось расположена горизонтально. Умеренные изменения миокарда левого желудочка.

Эхокардиография (ЭхоКГ): систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Диастолическая дисфункция левого желудочка I-го ти-



Рис. 1. Кисти пациентки Т., 86 лет

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

на. Склероз аорты, аортального клапана (АК), митрального клапана (МК). Умеренная недостаточность трехстворчатого клапана (ТК). Умеренная легочная гипертензия.

УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического холецистита, диффузных изменений паренхимы печени, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

УЗИ органов малого таза: признаки фибромиомы тела матки в стадии регресса. Минимальный мукометр.

УЗИ почек: признаки структурных изменений чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почек. Умеренная пиелоктазия справа.

Рентгенография органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз.

Рентгенография кистей: умеренные признаки остеопороза, сужение суставной щели с двух сторон в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, I запястно-пястных и лучезапястных суставах. Остеофиты с двух сторон в дистальных межфаланговых и лучезапястных суставах (рис. 2).

Рентгенография стоп: умеренные признаки остеопороза, сужение суставной щели и остеофиты в плюснефаланговых суставах обеих стоп.

Рентгенография плечевых суставов: остеоартрит плечевых суставов II стадии. Остеопороз. Признаки плечелопаточного периартрита с двух сторон.

Рентгенография коленных суставов: остеоартрит коленных суставов I–II стадии. Энтезопатии в области передних уголков надколенника с двух сторон.

Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): пищевод свободно проходим. Слизистая оболочка ровная, розовая. Сосудистый рисунок умеренно выражен. Z-линия сохранена. Кардиальный жом смыкается. В просвете желудка — умеренное количество слизи. Складки сглажены. Слизистая оболочка розовая, с очагами атрофии. Привратник проходим, эластичен. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки розовая.

Фиброколоноскопия (ФКС): осмотр до купола слепой кишки. Купол не деформирован, расправляется. Илеоцекальный клапан губовидной формы. Слизистая оболочка розовая, отечная. Сосудистый рисунок нечеткий. Тонус понижен. Гаустры соответствуют отделам.

В результате проведенного обследования достоверных данных в пользу неопластического процесса не выявлено.

На основании критериев ACR/EULAR (2010) установлен диагноз: **РА серонегативный, ранняя стадия, активность 2 (DAS28 — 6,68), неэрозивный (I рентгенологическая стадия), АЦЦП-позитивный, функциональный класс 2. Генерализованный остеоартрит с поражением пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов стоп, лучезапястных суставов, коленных (I–II рентгенологическая стадия) и плечевых (II рентгенологическая стадия) суставов. Сенильный остеопороз без переломов. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, латентное течение, ремиссия. Хроническая почечная недостаточность 0. Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 3. Склероз аорты, АК и МК. Умеренная недоста-**



Рис. 2. Рентгенограмма кистей пациентки Т., 86 лет. Описание в тексте

точность ТК. Умеренная легочная гипертензия.

Больной К., 86 лет, госпитализирован в ревматологическое отделение Областного клинического госпиталя для ветеранов войн (Кемерово) 06.02.2015 г. с жалобами на боль воспалительного характера в лучезапястных, I–V пястно-фаланговых и I–V проксимальных межфаланговых суставах обеих кистей, утреннюю скованность до 30 мин.

Из анамнеза заболевания: точную дату начала заболевания указать не может. Около года беспокоит боль воспалительного характера в лучеза-

пястных, I–V пястно-фаланговых и I–V проксимальных межфаланговых суставах обеих кистей, утренняя скованность до 30 мин. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно местно использовал мази с НПВП с кратковременным положительным эффектом. Больной госпитализирован для уточнения диагноза и подбора базисной терапии.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Костно-мышечная система соответствует возрастной норме. Болезненность и припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, ограничение движений в суставах, деформация I–II пястно-фаланговых суставов правой кисти. Число болезненных суставов — 22, число припухших суставов — 10. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, акцент II тона над аортой, ЧСС 60 в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпаторно не определяется, пузырьные симптомы отрицательные. Селезенка, почки не пальпируются.

Проведено обследование. В анализах крови: Hb 114 г/л, $СОЭ$ 8 мм/ч, фибриноген 4,2 г/л, $СРБ$ 26,7 мг/л, $РФ$ 77,0 МЕ/мл, $АЦЦП$ 6,3 Ед/мл, железо сыворотки 4,3 мкмоль/л, остальные показатели в пределах нормы.

ЭКГ: синусовая брадикардия, ЧСС 52 в минуту, электрическая ось расположена горизонтально. Замедление внутрипредсердной проводимости. Умеренные изменения миокарда левого желудочка.

ЭхоКГ: систолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Диастолическая дисфункция левого желудочка I-го типа. Склероз аорты, АК, МК. Умеренная недостаточность ТК.

УЗИ органов брюшной полости: признаки конкрементов желчного пузыря (множественные подвижные конкременты 7–16 мм), деформации желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

УЗИ почек: признаки структурных изменений ЧЛС почек.

Рентгенография органов грудной клетки: диффузный пневмосклероз.

Рентгенография кистей: выраженный диффузный остеопороз, картина полиартрита IV стадии с поражением межфаланговых, пястно-фаланговых, межзапястных и лучезапястных суставов в виде резкого неравномерного сужения суставных щелей, множественных кист и эрозий, подвывихов I–II пястно-фаланговых суставов правой кисти, анкилозов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

II–III пястно-фаланговых суставов правой кисти (рис. 3).

Рентгенография стоп: диффузный выраженный остеопороз с лооzerовскими зонами перестройки костной структуры. Признаки полиартрита IV стадии с поражением всех плюснефаланговых суставов с двух сторон, наличием кист и эрозий, сужения суставных щелей. Анкилоз IV плюснефалангового сустава левой стопы. Вторичный остеоартрит I плюснефаланговых суставов с двух сторон.

Рентгенография голеностопных суставов: остеоартрит I–II стадии. Выраженный артрит таранно-ладьевидного сустава слева, подтаранного сустава с двух сторон, ладьевидно-клиновидного сустава с двух сторон.

ФГДС: пищевод свободно проходит. Слизистая оболочка ровная, розовая. Сосудистый рисунок умеренно выражен. Z-линия сохранена. Кардиальный жом смыкается. В просвете желудка — умеренное количество слизи. Складки сглажены. Слизистая оболочка розовая, с очагами атрофии. Привратник проходим, эластичен. Луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки розовая.

ФКС: осмотр до купола слепой кишки. Купол не деформирован, расправляется. Баугиниева заслонка губовидной формы. Слизистая оболочка розовая, отечная. Сосудистый рисунок нечеткий. Тонус понижен. Гаустры соответствуют отделам.

Проведенное обследование не выявило достоверных данных, свидетельствующих о неопластическом процессе.

На основании критериев ACR/EULAR (2010) установлен диагноз: **РА серопозитивный, поздняя стадия, активность 2 (DAS28 — 5,53), эрозивный (IV рентгенологическая стадия), АЦЦП-позитивный, функциональный класс 2.**



Рис. 3. Рентгенограмма кистей пациента К., 86 лет. Описание в тексте

Вторичный остеоартрит I плюснефаланговых суставов с двух сторон, голеностопных суставов, II рентгенологическая стадия. Сенильный остеопороз без переломов. Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь. Конкременты желчного пузыря. Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 3. Склероз аорты, АК и МК. Умеренная недостаточность ТК.

Обсуждение. В России больные старческого возраста (75–89 лет, по классификации возраста ВОЗ) встречаются в практике ревматолога относительно редко, учитывая среднюю продолжительность жизни населения и влияние самих ревматических заболеваний на демографические показатели.

Особенностью описанных клинических случаев является полиморфизм клинических проявлений. Так, отличительной чертой РА в первом случае стало острое начало суставного синдрома с выраженным экссудативным компонентом, а во втором — постепенное начало болезни. Больные различались по исходным лабораторным данным: высокая активность в первом наблюдении (СОЭ — 54 мм/ч) и отсутствие таковой во втором (СОЭ — 8 мм/ч). Общими характеристиками являлись поражение у обоих больных мелких суставов, высокая иммунологическая активность и несоответствие между выраженностью эрозивного процесса и функциональным состоянием пациентов при рентгенологическом обследовании.

Таким образом, многообразие клинических вариантов и отсутствие типичного для РА течения болезни на фоне инволютивных процессов в организме у лиц пожилого и старческого возраста требуют индивидуального подхода и тщательного анализа клинико-лабораторных данных в каждом конкретном случае.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Каптаева АК. Особенности клинической картины и лечения ревматоидного артрита в пожилом возрасте. *Consilium Medicum*. 2006;(12):12–8. [Balabanova RM, Kaptaeva AK. Clinical features and treatment of rheumatoid arthritis in the elderly. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):12–8. (In Russ.)].
2. Сатыбалдыев АМ. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):85–92. [Satybalдыеv AM. Rheumatoid arthritis in elderly. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):85–92. (In Russ.)].
3. Бочкова АГ. Ревматоидный артрит с дебютом в пожилом возрасте: течение и терапия. *Клиническая геронтология*. 2002;8(3):45–50. [Bochkova AG. Rheumatoid arthritis with the debut
- in the elderly: progress and therapy. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2002;8(3):45–50. (In Russ.)].
4. Кац ЯА. Дебют ревматоидного артрита в старческом возрасте. *Медицинские науки*. 2012;(5):36–43. [Kats YaA. The debut of rheumatoid arthritis in old age. *Meditsinskie nauki*. 2012;(5):36–43. (In Russ.)].
5. Сатыбалдыев АМ, Акимова ТФ, Иванова ММ. Ранняя дифференциальная диагностика ревматоидного артрита и остеоартроза у лиц пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2004;(6):39–45. [Satybalдыеv AM, Akimova TF, Ivanova MM. Early differential diagnosis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in the elderly. *Klinicheskaya geriatriya*. 2004;(6):39–45. (In Russ.)].
6. Mastbergen SC, Jansen NW, Bijlsma JW, Lafeber F. Differential direct effects of cyclooxygenase-1/2 inhibition on proteoglycan turnover of human osteoarthritic cartilage: an in vitro study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R2.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
8. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):328–46.

Поступила 20.12.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основное средство патогенетической терапии острой и хронической боли, связанной с ревматическими заболеваниями. Казалось бы, НПВП прекрасно изучены: известны их фармакологические свойства, определены области применения, эффективность при различных заболеваниях и патологических состояниях, возможные нежелательные реакции и методы их профилактики. И тем не менее эта лекарственная группа до настоящего времени остается одной из наиболее обсуждаемых в мировой медицинской литературе. Не утихают споры о терапевтической ценности НПВП, соотношении их лечебного потенциала и риска осложнений, целесообразности длительного применения при ряде нозологических форм. Постоянно появляются сообщения о новых исследованиях, результаты которых изменяют сложившееся мнение о многих аспектах использования НПВП в реальной клинической практике.

Представлен краткий обзор некоторых наиболее интересных и значимых работ, посвященных НПВП, появившихся в мировой медицинской печати за минувший 2016 г.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; безопасность; остеоартрит; сердечно-сосудистые осложнения; НПВП-энтеропатия.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2017;11(1):38–45.

What is new? An overview of the 2016 international publications on the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the mainstay of pathogenetic therapy for acute and chronic pain associated with rheumatic diseases. It would seem that NSAIDs are well studied: their pharmacological properties are known; the fields of their applications, the efficacy of the drugs in treating various diseases and pathological conditions, possible adverse reactions (ARs), and methods for their prevention have been identified. Nevertheless, this drug group has so far remained one of the most debated topics in the international medical literature. Debates continue about the therapeutic value of NSAIDs, the ratio of their therapeutic potential and the risk of complications, and the expediency of their long use in a number of nosological entities. There are constantly reports of new studies that modify the existing view on many aspects of using NSAIDs in real clinical practice.

The paper gives a brief overview of some of the most interesting and significant works on NSAIDs, which appeared in the world medical press in the past 2016.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; efficacy; safety; osteoarthritis; cardiovascular complications; NSAID enteropathy.

Contact: Andrei Yevgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. What is new? An overview of the 2016 international publications on the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):38–45.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-38-45>

Представления медицинского сообщества о терапевтической ценности и практике применения различных классов лекарственных препаратов, как старых, используемых на протяжении десятилетий, так и самых последних разработок фармакологической индустрии, не являются статичными. Результаты свежих исследований — клинических ис-

пытаний, длительных наблюдений за когортами больных и эпидемиологических работ — могут коренным образом изменять взгляды на соотношение эффективности и безопасности различных фармакологических средств, целесообразность их назначения по уже имеющимся или новым показаниям, длительность лечебных курсов и необходимые дозы.

Каждый год приносит новые знания, не стал исключением и минувший 2016 г. Для обширного класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), самого популярного инструмента лечения острой и контроля хронической скелетно-мышечной боли (СМБ), этот год оказался чрезвычайно важным. Многие устоявшиеся положения по их использованию в клинической практике подверглись серьезному осмыслению и пересмотру.

Вероятно, наиболее интересным здесь следует считать изменение мнения ведущих экспертов об использовании НПВП при остеоартрите (ОА), наиболее распространенном ревматическом заболевании (РЗ). В последние годы наблюдалась четкая тенденция рассматривать НПВП как достаточно эффективное, но весьма небезопасное симптоматическое обезболивающее средство. Такая позиция определялась в первую очередь опасениями кардиоваскулярных осложнений этих препаратов. Ведь большинство больных ОА — люди пожилого возраста с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому использование НПВП при ОА рекомендовалось основывать на принципе: «минимальные дозы в течение минимального времени». А в качестве анальгетического препарата первой линии предлагалось назначать более приемлемый (с точки зрения безопасности) парацетамол [1–5].

Однако в новой редакции (2016) рекомендаций по лечению ОА коленных суставов, разработанных группой ведущих международных экспертов ECSEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита), изменена формулировка назначения НПВП. Так, «второй шаг» алгоритма терапии ОА при неэффективности медленнодействующих противовоспалительных средств — МДПВС (хондропротекторы), парацетамола и немедикаментозных методов предполагает назначение НПВП, причем не короткими курсами, а *«прерывисто или постоянно (длительными циклами)»* («Intermittent or continuous (longer cycles) oral NSAID») [6].

Это ключевое положение, которое указывает на осознание роли НПВП в качестве принципиально важного средства для фармакотерапии ОА. И в 2016 г. это находит подтверждение в знаковой публикации одного из участников ECSEO и создателей алгоритма лечения ОА профессора J.P. Pelletier. В обзоре, посвященном использованию НПВП, J.P. Pelletier и соавт. [7] отмечают: *«Нестероидные противовоспалительные препараты — краеугольный камень в лечении остеоартрита»* («Non-steroidal anti-inflammatory drugs are at the cornerstone of treatment for osteoarthritis»).

Действительно, роль НПВП при лечении ОА трудно переоценить. Признание значительной роли воспаления в развитии и прогрессировании этого заболевания постулирует необходимость активного применения противовоспалительных средств как основного метода патогенетического воздействия. Именно таким эффектом обладают НПВП.

В 2016 г. в одном из самых авторитетных медицинских изданий, журнале Lancet, были представлены данные метаанализа 74 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ; n=58 556), в которых сравнивалась эффективность различных НПВП, парацетамола и плацебо при ОА. Выводы авторов этого масштабного исследования однозначны: НПВП обеспечивают достоверно большее уменьшение боли и улучшение функции, чем плацебо и парацета-

мол. При этом наиболее эффективными признаются «старый добрый» диклофенак в дозе 150 мг/сут и эторикоксиб в дозе 60 мг/сут: значимое улучшение после их применения определяется практически у 100% больных. Очень важно, что данные метаанализа четко подтверждают наличие зависимости между дозой НПВП и клиническим эффектом, по крайней мере для таких препаратов, как диклофенак, напроксен и целекоксиб. Очень жесткие выводы делаются в отношении парацетамола: хотя он повсеместно рекомендуется как средство «первой линии» при ОА, данные РКИ демонстрирует лишь небольшое отличие его эффекта от действия плацебо. Так, B.R. da Costa и соавт. [8] пишут: *«...Мы не видим роли монотерапии парацетамолом при лечении больных остеоартритом, независимо от дозы»* («...We see no role for single-agent paracetamol for the treatment of patients with osteoarthritis irrespective of dose»).

Эта работа вызвала серьезный резонанс: вскоре появились новые публикации, поддерживающие мнение об относительно невысоком потенциале парацетамола при РЗ [9–11].

Преимущества НПВП при ОА отчетливо продемонстрированы в опубликованном в начале прошлого года РКИ MOVES (Multicentre Osteoarthritis interVention trial with SYSADOA), представляющего собой 6-месячное сравнение эффективности целекоксиба 200 мг 1 раз в день и комбинированного МДПВС хондроитина сульфата 200 мг + глюкозамина сульфата 250 мг по 2 таблетки 3 раза в день у 606 больных ОА коленного сустава. Все пациенты в качестве дополнительного анальгетика могли принимать парацетамол до 3 г/сут [12].

Оценка клинических параметров (боль, скованность и нарушение функции суставов) через 6 мес после начала лечения показала отсутствие различия между группами НПВП и МДПВС. В то же время в течение всего периода наблюдения (через 30, 60 и 120 дней терапии) целекоксиб демонстрировал статистически значимое ($p < 0,05$) преимущество по таким параметрам WOMAC, как боль, скованность и функция, а также по оценке боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм) в сравнении с комбинацией хондроитина и глюкозамина.

На основании этих данных можно заключить, что прием стандартной дозы целекоксиба 1 раз в день на протяжении как минимум 4 мес лучше контролировал симптомы ОА, чем прием 6 таблеток МДПВС. При этом, что очень важно, различия в нежелательных реакциях (НР) не было; в частности, в группе целекоксиба не зафиксировано ни одного серьезного осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и СССР.

Еще одним доказательством преимуществ НПВП стала работа S.R. Smith и соавт. [13], которые сопоставили эффективность НПВП, трамадола и более сильных опиоидных анальгетиков (гидроксиморфон, оксикодон) при ОА. Метаанализ 17 РКИ показал, что НПВП несколько не уступали опиоидам по обезболивающему действию: среднее снижение интенсивности боли по ВАШ 100 мм составило 18, 18 и 19 мм соответственно (рис. 1).

Важное место в лечении ОА занимает использование локальных форм НПВП; они входят в «первый шаг» алгоритма ECSEO и рекомендуются для усиления эффекта МДПВС и немедикаментозных методов лечения. На целесообразность применения локальных форм НПВП при ОА,

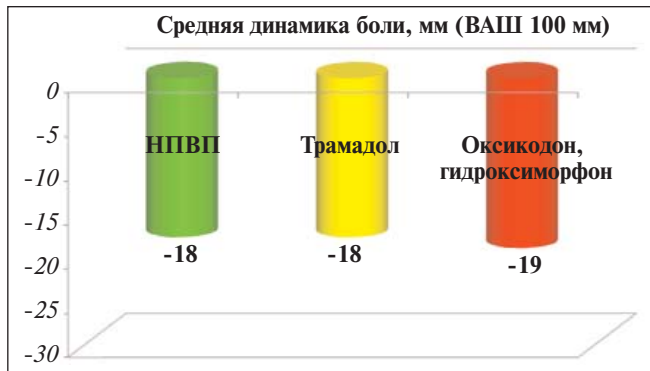


Рис. 1. Сравнение эффективности НПВП, трамадола и других опиоидных анальгетиков при ОА (метаанализ 17 РКИ) [13]

особенно у лиц пожилого возраста с высокой коморбидностью (при противопоказаниях к системному назначению НПВП), указывает специальная публикация экспертов ESCEO, также появившаяся в 2016 г. [14].

Эта работа хорошо перекликается с представленными в минувшем году результатами метаанализа исследований, в которых изучалась эффективность локальных форм (кремы, гели, пластыри) НПВП при СМБ. S. Degry и соавт. [15] оценили данные 39 РКИ (n=10 631), большинство из которых касалось применения этих препаратов для лечения ОА. В сравнении с плацебо локальные НПВП обеспечивали статистически более значимое улучшение, правда, относительно небольшое. Так, индекс NNT (numbers needed to treat — число больных, которых нужно пролечить до достижения заданного отличия от контроля) для уменьшения боли >50% при использовании локальных форм диклофенака составил 9,8 (95% доверительный интервал — ДИ — 7,1–16), локальных форм кетопрофена — 6,9 (95% ДИ 5,4–9,3). Эффективность локальных форм НПВП была достоверно подтверждена лишь для ОА, но не для других заболеваний, сопровождающихся СМБ. Большим «плюсом» локальных форм НПВП являлась хорошая переносимость: метаанализ не показал достоверных различий между активной терапией и плацебо по числу серьезных системных НР.

Проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП у больных РЗ представляется сложной и неоднозначной. Конечно, эти препараты могут вызывать НР со стороны ССС, в том числе повышая вероятность развития опасных тромботических осложнений. Однако боль и воспаление как основные проявления ревматической патологии уже сами по себе являются серьезным фактором риска прогрессирования заболеваний ССС. Поэтому регулярный прием НПВП, позволяющий существенно уменьшить выраженность болевых ощущений и интенсивность системной воспалительной реакции, может оказывать парадоксальное влияние на развитие кардиоваскулярных осложнений, не только не повышая, но даже снижая их частоту. Подтверждением этого являются результаты ряда длительных когортных исследований [16, 17].

Именно с этой позиции предлагают взглянуть на использование НПВП при ОА, РА и воспалительной СМБ G. Zingler и соавт. [18], опубликовавшие в 2016 г. работу с весьма характерным названием: «Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks» («Кардиоваскулярные осложнения не-

стероидных противовоспалительных препаратов: когда преимущество перевешивает риск»). Проведя метаанализ серии исследований, авторы делают очень важный вывод: прием НПВП *снижает* риск развития инфаркта миокарда у больных РЗ, если имеются четкие признаки воспаления, в том числе повышение уровня СРБ. Длительное использование НПВП в этой ситуации не только не увеличивает кардиоваскулярный риск, но и, напротив, ассоциируется с уменьшением летальности от заболеваний ССС.

В 2016 г. тема рационального использования НПВП и предупреждения связанных с ними осложнений получила новое наполнение и вновь вошла в число самых обсуждаемых мировым медицинским сообществом. Причина этого — публикация результатов РКИ PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs. Ibuprofen Or Naproxen) [19].

Можно без преувеличения сказать, что данная работа является одним из главных научных событий года. Это первое в мире масштабное исследование, в котором частоту НР при использовании НПВП специально изучали у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Так, основным критерием отбора пациентов для участия в PRECISION стало наличие установленного заболевания ССС. В этом РКИ оценивалось применение трех НПВП — целекоксиба, ибупрофена и напроксена — у 24 081 больного ОА и ревматоидным артритом (РА), имевшего выраженные боли и нуждавшегося в регулярной анальгетической терапии.

План PRECISION предполагал динамичную систему применения сравниваемых НПВП — в зависимости от выраженности боли суточная доза препаратов могла меняться: целекоксиба — от 100 до 200 мг 2 раза в сутки, ибупрофена — от 600 до 800 мг 3 раза в сутки, напроксена — от 375 до 500 мг 2 раза в сутки. С учетом высокого риска ЖКТ-осложнений всем пациентам на весь период приема НПВП был назначен ингибитор протонной помпы эзомепразол в дозе 20–40 мг/сут.

Длительность активной фазы исследования составляла не менее 1,5 года с последующим амбулаторным контролем до 3 лет. В итоге средний срок активного наблюдения за терапией составил $20,3 \pm 16,0$ мес, амбулаторного наблюдения — $34,1 \pm 13,4$ мес.

Основной «конечной точкой» наблюдения являлось сравнение частоты сосудистых катастроф, приведших к гибели пациентов, а также нефатального инфаркта миокарда и инсульта. Частота этих осложнений в группе целекоксиба оказалась как минимум не выше, чем у принимавших напроксен и ибупрофен (оценка ИТТ, Intention-to-Treat Population; рис. 2).

Очень важно, что суммарная оценка серьезных осложнений со стороны ЖКТ, включая развитие выраженной железодефицитной анемии, демонстрировала статистически значимое преимущество целекоксиба в сравнении с напроксеном и ибупрофеном. Частота осложнений со стороны почек в группе целекоксиба оказалась достоверно меньше, чем в группе ибупрофена; между группами целекоксиба и напроксена статистически значимого различия по ренальным осложнениям не отмечено (оценка ИТТ, см. рис. 2).

Результаты PRECISION позволяют пересмотреть представление о «класс-специфическом» риске кардиоваскулярных осложнений при использовании коксибов: как видно, целекоксиб в этом отношении не более опасен, чем неселе-

ОБЗОРЫ

ктивные НПВП (н-НПВП). По сути, влияние этого препарата на ССС аналогично таковому напроксена, который традиционно считается наиболее «кардиобезопасным».

В продолжение темы о влиянии НПВП на ССС следует остановиться на еще одной масштабной работе, опубликованной в минувшем году. В ретроспективном исследовании A. Arfe и соавт. [20] проанализирована взаимосвязь приема НПВП с развитием сердечной недостаточности (СН) у 92 163 больных, госпитализированных по поводу этой патологии в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии с 2000 по 2010 г. Соответствующий по полу и возрасту контроль составили 8 246 403 лица без СН. В среднем прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска СН: относительный риск (ОР) составил 1,19 (95% ДИ 1,17–1,22). Наибольшая вероятность развития этой патологии была отмечена для кеторолака (ОР 1,83; 95% ДИ 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95% ДИ 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95% ДИ 1,33–1,71). Наименьший риск оказался у целекоксиба, мелоксикама и ацеклофенака: ОР 0,96 (95% ДИ 0,90–1,02), 1,02 (95% ДИ 0,94–1,11) и 1,03 (0,91–1,15). Интересно отметить, что в данной работе был приведен риск СН для такого препарата, как нимесулид, кардиоваскулярная безопасность которого относительно редко оценивается в крупных эпидемиологических исследованиях; риск оказался невысок (ОР 1,18; 95% ДИ 1,14–1,23).

Очень интересные, хотя и спорные, данные были представлены датскими эпидемиологами K.B. Sondergaard и соавт. [21]. Они изучили влияние приема НПВП на развитие такого потенциально смертельного кардиоваскулярного осложнения, как внезапная остановка сердца. Это, вероятно, первое крупное исследование в данном направлении. Используя национальную базу данных по остановкам сердца (Danish Cardiac Arrest Registry), исследователи оценили прием НПВП у 28 947 пациентов, у которых это осложнение развилось во внегоспитальных условиях с 2001 по 2010 г. Факт приема НПВП в течение 30 дней до остановки сердца был зарегистрирован у 3376 пациентов. Сопоставив использование этих препаратов у лиц с осложнением и в контрольной группе лиц, сопоставимых по полу и возрасту, авторы оценили риск развития остановки сердца для различных НПВП. Он оказался достоверно повышен для диклофенака и ибупрофена: отношение шансов (ОШ) — соответственно 1,5 (95% ДИ 1,23–1,82) и 1,31 (95% ДИ 1,14–1,51), но не для целекоксиба и напроксена — 1,13 (95% ДИ 0,74–1,70) и 1,29 (95% ДИ 0,77–2,16).

Это важные, но неоднозначные результаты. Ведь хронологическая связь между приемом НПВП и развитием остановки сердца носила формальный характер: очевидно, что надо учитывать не только факт использования этих пре-

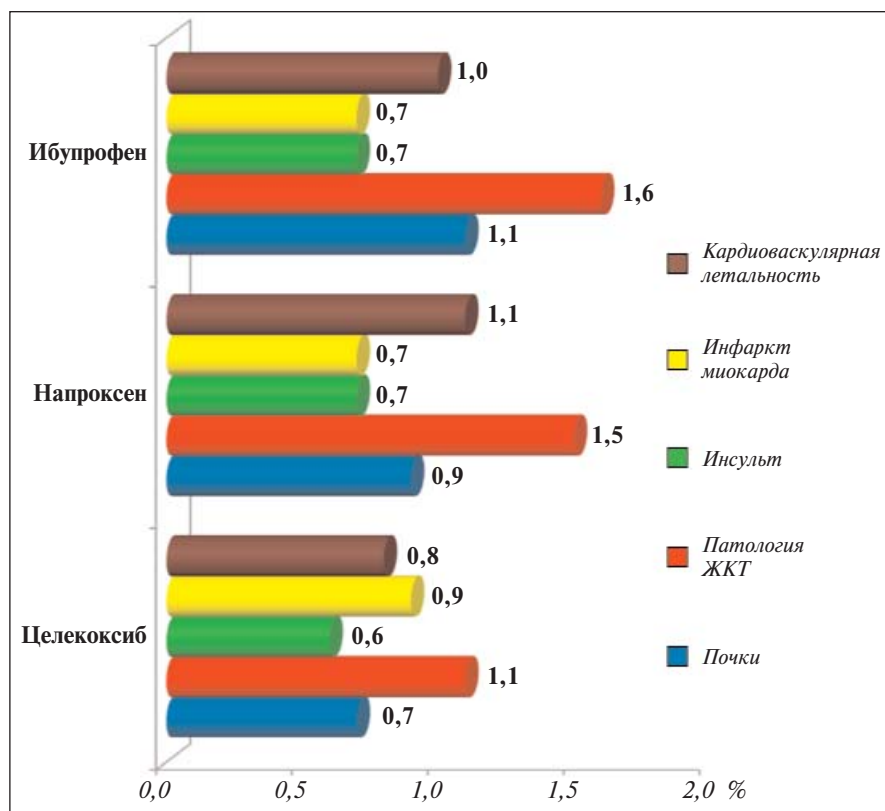


Рис. 2. Исследование PRECISION: частота тяжелых осложнений у больных, принимавших целекоксиб, напроксен и ибупрофен (n=24 081) [19]

паратов, но и причину их назначения. Следует помнить, что РЗ, хроническая СМБ и онкологические заболевания, которые определяют необходимость приема НПВП, сами являются серьезным фактором риска прогрессирования заболеваний ССС и тромботических осложнений. Тем не менее наличие ассоциации между использованием наиболее популярных НПВП — диклофенака и ибупрофена — и риском смертельного осложнения вызывает тревогу и требует дальнейших исследований.

Данные масштабного исследования F. de Souza Brito и соавт. [22], напротив, свидетельствуют в пользу НПВП. Эта интереснейшая работа представляет собой суммарный анализ данных двух ретроспективных исследований — PREVENT IV и MEND-CABG II, в которых изучалась частота кардиоваскулярных осложнений при использовании НПВП у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Понятно, что речь идет о больных с очень высоким кардиоваскулярным риском. Среди 5887 больных, перенесших эти операции, 2368 (40,2%) получали НПВП в периоперационном периоде в качестве анальгетика. Анализ 30-дневного периода после операции показал отсутствие достоверного негативного влияния НПВП на риск развития кардиоваскулярных катастроф. Так, ОР смерти больных составил 1,18 (95% ДИ 0,48–2,92); смерти или инфаркта миокарда — 0,87 (95% ДИ 0,42–1,79); суммарно смерти, инфаркта миокарда или инсульта — 0,87 (95% ДИ 0,46–1,65).

Еще одной новинкой минувшего года стала работа P. Ungprasert и соавт. [23], в которой исследовалась ассоциация между использованием НПВП и развитием геморрагического инсульта. Ученые провели метаанализ 10 РКИ, оце-

нивающих риск сосудистых осложнений НПВП. Оказалось, что суммарно НПВП не увеличивали опасность геморрагического инсульта: ОР для всех НПВП составил 1,09 (95% ДИ 0,98–1,22). Однако индивидуальный риск был выше для диклофенака и мелоксикама: ОР – 1,27 (95% ДИ 1,02–1,59) и 1,27 (95% ДИ 1,08–1,50) соответственно.

Британские ученые Т. Лее и соавт. [24] изучили взаимосвязь приема НПВП с развитием венозных тромбозов (ВТ). Они сравнили использование НПВП у 4020 больных ОА коленного сустава, у которых была зафиксирована эта патология, и 20 059 лиц без ВТ в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. Прием НПВП ассоциировался с четким нарастанием риска ВТ: ОШ составило 1,43 (95% ДИ 1,36–1,49) для текущего приема этих препаратов. Наиболее высоким риск оказался для диклофенака: ОШ – 1,63 (95% ДИ 1,53–1,74), несколько меньшим – для ибупрофена: 1,49 (95% ДИ 1,38–1,62), мелоксикама: 1,29 (95% ДИ 1,11–1,50) и целекоксиба: 1,30 (95% ДИ 1,11–1,51); напроксен не повышал риск ВТ: ОШ – 1,00 (95% ДИ 0,89–1,12).

В минувшем году были опубликованы также данные нескольких метаанализов Cochrane, в которых оценивалась эффективность НПВП при различных РЗ. Так, новый метаанализ подтверждает эффективность НПВП при аксиальном спондилоартрите (СпА). Ф. Кгооп и соавт. [25] сопоставили данные 35 РКИ, 2 квази-РКИ и 2 когортных работ, в которых сравнивалось терапевтическое действие различных НПВП и плацебо. Все НПВП были достоверно эффективнее плацебо (при длительности лечения до 6 и 12 нед), обеспечивая значимое уменьшение боли, улучшение функции и отчетливую положительную динамику стандартных индексов активности СпА. При этом достоверного отличия в эффективности различных НПВП, в том числе н-НПВП и коксибов, не выявлено.

Еще в двух работах изучалась эффективность НПВП при люмбаго и хронической боли в спине. Первая из этих работ, выполненная Е. Rasmussen-Bag и соавт. [26], основана на результатах 10 РКИ (n=1651), в которых сравнивалось действие НПВП и плацебо у больных с радикулярной болью. Качество всех работ было относительно невысоким. Различия в построении исследований приводило к большому разбросу данных, что снижало качество анализа. Суммарно НПВП практически не превосходили плацебо по обезболивающему действию и имели небольшое преимущество лишь в отношении суммарного улучшения самочувствия. Однако уровень этих выводов авторы метаанализа оценили как очень низкий.

Столь же неоднозначные данные были получены в отношении эффективности НПВП при хронической боли в спине. W.T. Enthoven и соавт. [27] проанализировали 13 РКИ, в которых НПВП сравнивались с плацебо, другими НПВП, парацетамол, трамадолом и физическими упражнениями. По данным 6 РКИ (n=1354), НПВП оказались достоверно более эффективными в отношении уменьшения боли и улучшения функции, чем плацебо, но различия между группами было очень невелико. Так, разница в динамике выраженности боли составила в среднем лишь -3,3 (95% ДИ от -5,33 до -1,27) мм по ВАШ 100 мм. Существенного отличия в эффективности между разными НПВП, в том числе между н-НПВП и коксибами, не выявлено.

Эти данные показывают, что НПВП – далеко не универсальное анальгетическое средство, которое можно при-

менять при любых видах боли. Они наиболее эффективны, когда развитие болевых ощущений четко связано с острым повреждением или воспалением. Следует помнить, что развитие боли – сложный многофакторный процесс, поэтому добиться терапевтического успеха во многих случаях можно лишь путем применения комплексной терапии, особенно при хронической боли.

Нельзя забывать и о том, что рациональное использование НПВП должно основываться на индивидуальном выборе наиболее подходящего препарата с учетом его фармакологических свойств и параметров безопасности, а также особенностей клинической ситуации. Широкий спектр представителей этой лекарственной группы на фармакологическом рынке позволяет практикующему врачу принять правильное решение. Данный вопрос обсуждался рядом европейских экспертов на совещании, прошедшем в 2015 г. в Вене и посвященном вопросам адекватного контроля острой боли. Руководил работой экспертов из 8 европейских стран – Австрии, Болгарии, Испании, Италии, Польши, Румынии, Словакии и Чехии – один из ведущих мировых специалистов по данной проблеме, вице-президент Европейского общества по изучению боли (EFIC), профессор Н. Kress (положения совещания опубликованы в начале 2016 г.). При этом основной акцент делался на целесообразности применения нимесулида, препарата с высоким анальгетическим потенциалом, оказывающего влияние как на периферические, так и на центральные механизмы развития боли и обладающего при этом хорошей переносимостью [28].

Это совещание, на котором преимущества нимесулида получили высокую оценку, особенно интересно для российских специалистов, поскольку в нашей стране этот препарат является одним из наиболее популярных, судя по уровню коммерческой реализации НПВП этой группы [29].

Говоря о безопасности нимесулида, следует отметить опубликованную в 2016 г. работу итальянских исследователей М. Donati и соавт. [30], посвященную эпидемиологической оценке гепатотоксичности нимесулида и других НПВП. Интерес к этой публикации связан с тем, что предыдущее масштабное популяционное исследование риска поражения печени при использовании нимесулида проводилось давно, 13 лет назад, также итальянскими учеными [31].

Новое масштабное эпидемиологическое исследование по типу «случай-контроль» было основано на сравнении частоты приема НПВП у 2232 пациентов, госпитализированных в связи с острой патологией печени с 2010 по 2014 г., и 3059 лиц, составивших соответствующий по полу и возрасту контроль. В целом исследование охватывало 4 938 700 жителей 4 провинций Италии. После проведенного анализа лишь 179 случаев гепатотоксических реакций были признаны «чистыми» НР, связанными с приемом НПВП или парацетамола; из них 30 случаев обусловлены использованием нимесулида. Согласно полученным данным, прием НПВП как класса существенно повышал риск развития печеночных осложнений: ОШ – 1,69 (95% ДИ 1,21–2,37). Риск оказался наиболее высок при использовании нимесулида и ибупрофена: ОШ – 2,10 (95% ДИ 1,28–3,47) и 1,92 (95% ДИ 1,13–3,26) соответственно; для диклофенака он составил 1,50 (95% ДИ 0,74–3,06). Но самый высокий риск был показан для парацетамола: ОШ – 2,97 (95% ДИ 2,09–4,21); абсолютное число гепатотоксических осложнений на фоне при-

ема этого «простого анальгетика» также было максимальным — 69 эпизодов. Как видно, риск развития поражения печени при использовании нимесулида ненамного превышает аналогичный показатель для всех НПВП и практически равен таковому ибупрофена (который, кстати, никто не считает особо гепатотоксичным препаратом). Очень важно, что опасность развития гепатотоксических осложнений при приеме НПВП существенно ниже, чем в случае приема парацетамола [30].

В минувшем году серьезное внимание исследователей привлекала проблема негативного влияния НПВП на тонкий кишечник (так называемая НПВП-энтеропатия). Как известно, эта патология редко проявляется в виде манифестных форм (кишечные кровотечения или перфорация кишки). Однако клиническое значение ее достаточно велико, прежде всего как источника скрытой кровопотери, приводящей к развитию прогрессирующей железодефицитной анемии [32, 33].

Частота НПВП-энтеропатии показана в исследовании чешских ученых I. Tacheci и соавт. [34], которые провели видеокапсульную эндоскопию (ВКЭ) 143 больным ОА и РА, не менее 1 мес регулярно принимавшим НПВП. Контроль составили 42 здоровых добровольца, не получавших НПВП, которые также прошли ВКЭ. По результатам обследования, изменения слизистой оболочки тонкой кишки были выявлены у 44,8% пациентов, принимавших НПВП, и лишь у 11,9% добровольцев, причем у последних отмечались лишь минимальные изменения — участки гиперемии или единичные эрозии. В то же время среди больных ОА и РА 3,5% имели от 10 до 20 эрозий, а 4,9% — более 20 эрозий или язвы тонкой кишки. Важно отметить, что у больных ОА и РА с выявленными изменениями кишки достоверно чаще отмечался более низкий уровень гемоглобина и альбумина, а также более высокие СОЭ и число лейкоцитов, чем у больных без патологии кишки ($p < 0,05$).

Ряд работ посвящен патогенезу НПВП-энтеропатии и поиску возможных фармакологических «мишеней» для лечения и профилактики этой патологии. Так, активно обсуждается проблема нарушения микробного равновесия (микробиоты) как причина формирования иммунных нарушений и хронического кишечного воспаления [35–37]. В этом отношении очень интересна статья А. Лие и А. Ланас [38], в которой обсуждается парадоксальная роль ингибиторов протонной помпы (ИПП) в развитии кишечных кровотечений. С одной стороны, ИПП — основной инструмент профилактики поражения верхних отделов ЖКТ, ассоциированного с приемом НПВП (НПВП-гастропатия). С другой стороны, длительное использование ИПП способно вызывать серьезные изменения кишечной микробиоты, что увеличивает вероятность лекарственного поражения слизистой оболочки кишки и обострения дивертикулита.

Важную роль в патогенезе НПВП-энтеропатии может играть фактор некроза опухоли (ФНО) α . Этот факт подтвержден в ряде экспериментальных работ, выполненных на биологических моделях. Кроме того, есть данные, что ингибиторы ФНО α , которые широко используются для лечения РА и анкилозирующего спондилита, способны предотвращать развитие НПВП-энтеропатии [39].

Среди публикаций 2016 г., посвященных НПВП-энтеропатии, можно выделить небольшое, но очень интересное исследование испанских ученых С. Scarpignato и соавт. [40].

Оно касалось возможности медикаментозной профилактики этого осложнения — весьма актуального вопроса, все еще далекого от своего решения. Авторы предложили использовать с этой целью рифаксимин — невсасывающийся антибиотик, широко применяемый для лечения кишечных инфекций. В ходе РКИ 60 здоровых добровольцев в течение 14 дней получали диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут на фоне приема рифаксимины или плацебо. Развитие НПВП-энтеропатии оценивали с помощью ВКЭ. Было показано, что в группе активной профилактики эрозии и язвы тонкой кишки развились у 20%, а в группе контроля — у 43% ($p = 0,05$). При этом глубокие дефекты слизистой оболочки отмечены у 9 лиц, получавших плацебо, и ни у одного из леченных рифаксимином ($p < 0,001$; рис. 3). Несомненно, эти данные представляют большой интерес как новое направление в лечении и профилактике НПВП-энтеропатии.

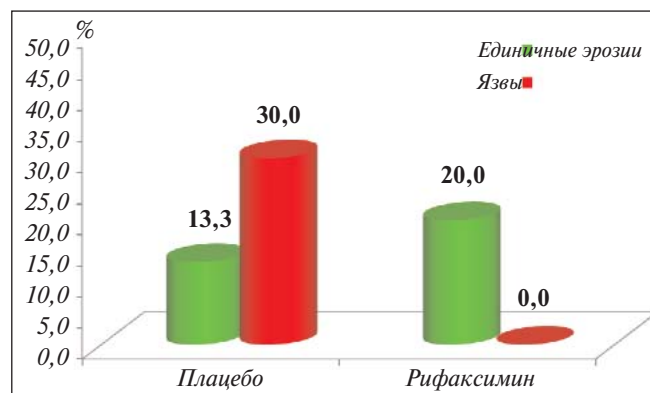


Рис. 3. Частота развития эрозий и язв у 60 здоровых добровольцев, 2 нед принимавших диклофенак 150 мг/сут + омепразол 20 мг/сут, на фоне приема рифаксимины или плацебо [40]

К теме НПВП-энтеропатии тесно примыкает другая проблема — риск рецидивов воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона (БК) и язвенного колита (ЯК) на фоне приема НПВП. В этом плане представляет интерес исследование М. Long и соавт. [41], наблюдавших 791 больного БК и ЯК, находившегося в состоянии ремиссии; 336 из этих пациентов были вынуждены принимать НПВП в связи с наличием боли в суставах и спине. Оказалось, что регулярный прием НПВП достоверно повышал частоту рецидива БК: этот показатель составил 23% для принимавших и 15% для непринимавших эти препараты (ОР 1,65; 95% ДИ 1,12–2,44). Однако в отношении частоты рецидива ЯК такая зависимость не прослеживалась: она составила 22% для принимавших и 21% для не принимавших НПВП (ОР 1,25; 95% ДИ 0,81–1,92). Прием парацетамола также ассоциировался с нарастанием частоты рецидивов БК (ОР 1,72; 95% ДИ 1,11–2,68).

Таким образом, за прошедший год наши знания об эффективности и безопасности НПВП существенно увеличились. Ряд новых работ подтверждает преимущества НПВП при лечении ОА. Получила дальнейшее развитие тенденция к изменению подхода к использованию НПВП при этом заболевании: наблюдается отказ от малообоснованной концепции «минимальные дозы в течение минимального времени», противоречащей современным представлениям о необходимости проведения индивидуализированной патогенетической фармакотерапии.

ОБЗОРЫ

В серии крупных клинических и эпидемиологических исследований продолжилось изучение безопасности НПВП: оценивался риск развития кардиоваскулярной патологии. Здесь, несомненно, наиболее ярким событием является публикация данных РКП PRECISION, которые позволяют пересмотреть представление о класс-специфической «кардиотоксичности» коксибов.

Нельзя не отметить масштабные исследования, касающиеся малоизученных аспектов негативного влияния НПВП, таких как риск остановки сердца и развития периферических венозных тромбозов. Продолжается

активный поиск эффективных методов лечения и профилактики НПВП-энтеропатии. Поскольку одним из центральных элементов патогенеза этого осложнения является нарушение микробного равновесия кишки, важным направлением профилактики может стать применение рифаксимины, эффективного кишечного антисептика.

Мы надеемся, что представленный в настоящем обзоре материал будет интересен практикующим врачам и исследователям, занимающимся проблемой рационального применения НПВП в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):520-35. doi: 10.1002/phar.1584. Epub 2015 May 4.
2. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
3. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
4. McCarberg BH. NSAIDs in the older patient: balancing benefits and harms. *Pain Med*. 2013 Dec;14 Suppl 1:S43-4. doi: 10.1111/pme.12253.
5. Richette P, Latourte A, Frazier A. Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Aug;14(8):1259-68. doi: 10.1517/14740338.2015.1056776. Epub 2015 Jul 1.
6. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis — From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
7. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S22-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009. Epub 2015 Dec 2.
8. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
9. Mayor S. Paracetamol does not reduce pain or improve function in osteoarthritis, study shows. *BMJ*. 2016 Mar 17;352:i1609. doi: 10.1136/bmj.i1609.
10. Moore N, Salvo F, Duong M, Gulmez SE. Does paracetamol still have a future in osteoarthritis? *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2065-6. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01170-8. Epub 2016 Mar 18.
11. Mut. Paracetamol in knee and hip arthritis is dispensable. *MMW Fortschr Med*. 2016 Apr 14;158(7):9. doi: 10.1007/s15006-016-8031-5.
12. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
13. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jun;24(6):962-72. doi: 10.1016/j.joca.2016.01.135. Epub 2016 Feb 1.
14. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2.
15. Derry S, Conaghan P, da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4:CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
16. Goodson N, Brookhart A, Symmons D, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):367-72. doi: 10.1136/ard.2007.076760. Epub 2008 Apr 13.
17. Lee T, Bartle B, Weiss K. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med*. 2007 Jan;120(1):98.e9-16.
18. Zingler G, Hermann B, Fischer T, Herdegen T. Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Sep 8:1-14. [Epub ahead of print].
19. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Nov 13. [Epub ahead of print].
20. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
21. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Dec 26. pii: pww041. doi: 10.1093/ehjcvp/pww041. [Epub ahead of print].
22. De Souza Brito F, Mehta RH, Lopes RD, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Am J Med*. 2016 Nov 22. pii: S0002-9343(16)31197-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.023. [Epub ahead of print].
23. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Stroke*. 2016 Feb;47(2):356-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011678. Epub 2015 Dec 15.
24. Lee T, Lu N, Felson DT, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jun;55(6):1099-105. doi: 10.1093/rheumatology/kew036. Epub 2016 Mar 15.
25. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):607-17. doi: 10.3899/jrheum.150721. Epub 2016 Feb 1.
26. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ,

- et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 15;10:CD012382.
27. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 10;2:CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
28. Kress HG, Baltov A, Basinski A, et al. Acute pain: a multifaceted challenge — the role of nimesulide. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):23-36. doi: 10.1185/03007995.2015.1100986. Epub 2015 Oct 15.
29. Кресс Х, Каратеев АЕ, Кукушкин МЛ. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. Русский медицинский журнал. 2016;(12):757-64. [Kress Kh, Karateev AE, Kukushkin ML. Effective pain control: evidence-based therapeutic approaches. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(12): 757-64. (In Russ.)].
30. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;82(1):238-48. doi: 10.1111/bcp.12938. Epub 2016 Apr 27.
31. Traversa G, Bianchi C, da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*. 2003 Jul 5; 327(7405):18-22.
32. Takeuchi K, Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage — roles of various pathogenic factors. *Digestion*. 2015;91(3):218-32. doi: 10.1159/000374106. Epub 2015 Mar 18.
33. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 28;19(12):1861-76. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1861.
34. Tacheci I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Nov;36(11):1557-61. Epub 2016 Aug 22.
35. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An up-to-date. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 28; 22(32):7186-202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
36. Rogers MA, Aronoff DM. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Feb;22(2):178.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.10.003. Epub 2015 Oct 16.
37. Mayo SA, Song YK, Cruz MR, et al. Indomethacin injury to the rat small intestine is dependent upon biliary secretion and is associated with overgrowth of enterococci. *Physiol Rep*. 2016 Mar;4(6). pii: e12725. doi: 10.14814/phy2.12725. Epub 2016 Mar 31.
38. Lue A, Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 28;22(48):10477-81. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10477.
39. Singh DP, Borse SP, Nivsarkar M. Clinical importance of nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy: the relevance of tumor necrosis factor as a promising target. *Transl Res*. 2016 Sep;175:76-91. doi: 10.1016/j.trsl.2016.03.014. Epub 2016 Mar 29.
40. Scarpignato C, Dolak W, Lanas A, et al. Rifaximin Reduces Number and Severity of Intestinal Lesions Associated With use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Humans. *Gastroenterology*. 2016 Dec 19. pii: S0016-5085(16)35504-4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.007. [Epub ahead of print].
41. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, et al. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):152-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000421.

Поступила 10.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Поражение осевого скелета при псориатическом артрите

Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Поражение позвоночника при псориатическом артрите (ПсА) наблюдается в большом числе случаев, однако до сих пор не сформирован единый подход к решению этой проблемы. Четко не определены критерии диагноза псориатического спондилита, нет общепринятых международных дефиниций для этого понятия, не сформулированы критерии обострения и ремиссии для ПсА с учетом спондилита. У специалистов группы GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) в настоящее время отсутствуют собственные рекомендации по лечению аксиального поражения при ПсА. В этой области заимствуется терапевтическая тактика, используемая при лечении аксиального спондилоартрита и анкилозирующего спондилита. Поражение позвоночника при ПсА нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: аксиальный псориатический артрит; аксиальный и периферический спондилоартрит.

Контакты: Елена Ефимовна Губарь; gubarelena@yandex.ru

Для ссылки: Губарь ЕЕ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Поражение осевого скелета при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2017;11(1):46–55.

Involvement of the axial skeleton in psoriatic arthritis

Gubar E.E., Loginova E. Yu., Korotaeva T.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

The involvement of the spine in psoriatic arthritis (PsA) is observed in a large number of cases; however, a unified approach to solving this problem has not yet been formed. Criteria for the diagnosis of psoriatic spondylitis have not been clearly defined; internationally accepted definitions for this concept are absent; criteria for a PsA exacerbation and remission have not been formulated with regard to spondylitis. The specialists of GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) have no their own recommendations for the treatment of axial involvement in PsA now. The therapeutic tactics used in the treatment of axial spondylitis and ankylosing spondylitis is borrowed in this area. The involvement of the spine calls for further investigation.

Keywords: axial psoriatic arthritis; axial and peripheral spondyloarthritis.

Contact: Elena Efimovna Gubar gubarelena@yandex.ru

For reference: Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV. Involvement of the axial skeleton in psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):46–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-46-55>

Псориатический артрит (ПсА) — заболевание из группы спондилоартритов (СпА), которое, как правило, относят к категории периферических СпА. Традиционно в качестве основных проявлений ПсА рассматриваются артрит, дактилит, энтезит и спондилит [1]. Однако в связи с отсутствием единого подхода к диагностике спондилита распространенность аксиального поражения при ПсА, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах — от 25 до 70% [2–8].

Поражение осевого скелета при ПсА обычно сочетается с признаками воспалительного процесса в периферических суставах. Изолированное аксиальное поражение, без периферического артрита, у пациентов с псoriasisом встречается редко — в 0,7–17% случаев [8, 9]. При преобладании аксиальной симптоматики некоторые исследователи рассматривают такой вариант заболевания как анкилозирующий спондилит (АС) в сочетании с псoriasisом [8].

В последние годы в связи с изменениями парадигмы лечения ПсА большое значение придается ранней диагностике спондилита у таких пациентов [10], поскольку при периферическом и аксиальном вариантах заболевания используются разные лечебные подходы.

Впервые рентгенологические изменения в осевом скелете при ПсА были описаны V. Wright [11] на основании сравнения рентгенограмм таза и позвоночника у 99 пациентов с ПсА и 90 больных ревматоидным артритом (РА). При этом автором было показано, что у больных ПсА достоверно чаще, чем у пациентов с РА, рентгенологически определялись признаки сакроилиита (СИ). В качестве рентгенологически подтвержденного СИ рассматривался двусторонний СИ II стадии и выше (по Kelgren) или односторонний III стадии и выше, соответствующий рентгенологическим изменениям крестцово-подвздошного сочленения (КПС) по модифицированным Нью-Йоркским критериям [12]. Эрозии КПС были выявлены у 19% пациентов с ПсА. В дальнейшем особенности поражения позвоночника при ПсА, в том числе различия между псориатическим спондилитом и «идиопатическим» АС, были описаны P.S. Helliwell и соавт. [13].

Несмотря на появление большого количества сообщений, посвященных особенностям аксиального поражения

при ПсА, к настоящему времени не сформирован единый подход к решению этой проблемы. В частности, четко не определены критерии диагноза псориатического спондилита, нет общепринятых международных дефиниций для этого понятия. По мнению одних авторов, диагноз может быть сформулирован как «аксиальный спондилоартрит» (аксСпА) с псoriasisом [14]. Другие авторы используют термин «аксиальный псориатический артрит» (аксПсА) [15]. Современные классификационные критерии для аксСпА и периферического СпА (Assesment of Spondyloarthritis International Society, ASAS), с одной стороны, и для ПсА (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, CASPAR) – с другой, отчасти совпадают [16, 17]. При этом у пациентов с ПсА могут выявляться разнообразные комбинации симптомов, поэтому диагноз может соответствовать как критериям CASPAR, так и критериям ASAS.

Дискуссии, посвященные заболеваниям группы СпА, продолжаются в последнее десятилетие. В 2009 г. Международной рабочей группой по изучению анкилозирующего спондилита (ASAS) был выработан следующий принцип: выделять наиболее важный с клинической точки зрения симптом, т. е. преимущественно аксиальное или периферическое поражение: аксСпА либо периферический СпА [18]. При этом ПсА, как правило, относят к группе периферических СпА (см. схему), при которых аксиальные симптомы могут не проявляться или выражены незначительно. В случае преобладания аксиальной симптоматики у пациента с ПсА диагноз может быть сформулирован как аксСпА (см. схему).

В литературе достаточно широко используется термин «аксиальный псориатический артрит», хотя критерии такого диагноза четко не сформулированы. Так, V. Chandran и соавт. [19] считают, что диагноз аксПсА может быть установлен при наличии у пациента рентгенологически подтвержденного СИ, а также одного из следующих клинических симптомов: воспалительная боль в области шеи или спины либо ограничение подвижности позвоночника.

Е. Lubrano и соавт. [20] используют другой подход к диагностике аксПсА, при котором изменения в КПС не учитываются. Критериями диагноза аксПсА авторы считают наличие у пациента воспалительной боли в спине (критерии Calin) [21] и/или рентгенологических изменений в позвоночнике. В обоих случаях выявление рентгенологических изменений (в КПС или позвоночнике) не может быть использовано для диагностики спондилитов на ранней стадии.

В 2014 г. Международной группой по изучению псориаза и псориатического артрита (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA) были предложены изменения в критерии диагноза аксПсА. Согласно этим изменениям, для диагностики аксПсА необходимо наличие одного из следующих признаков: воспалительная боль в спине, либо выявление рентгенологических маркеров (сacroiliита и спондилита), либо соответствие симптомов заболевания классификационным критериям ASAS (2009) для аксСпА [15].

Воспалительная боль в спине представляет собой типичный клинический симптом аксСпА [22]. Согласно критериям ASAS, воспалительная боль в спине – это хроническая боль длительностью >3 мес при наличии как минимум 4 признаков из следующих 5: начало в возрасте до 40 лет, постепенное начало, улучшение состояния после выполнения физических упражнений, отсутствие улучшения в покое, ночная боль (с улучшением после пробуждения) [22].

Помимо этих критериальных признаков (ASAS), для воспалительной боли в спине также характерны такие симптомы, как перемежающаяся боль в ягодичах, утренняя скованность в спине ≥30 мин, выраженный эффект НПВП, применяемых в полной суточной дозе [23]. При целенаправленном опросе у пациентов с аксПсА могут быть выявлены те же симптомы воспалительной боли в спине, что и у больных аксСпА [24], однако воспалительная боль в спине при ПсА бывает менее выражена и часто носит эпизодический характер [25]. Кроме того, имеются определенные различия в частоте воспалительной боли в спине у больных аксСпА и



Классификационные критерии ASAS для СпА [98]. Чувствительность – 79,5%; специфичность – 82,2% (n=975). МРТ – магнитно-резонансная томография, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

аксПсА. Воспалительная боль в спине выявляется у преобладающего числа больных аксСпА — в 94,7% случаев [26]. В то же время при обследовании больших когорт больных ПсА она наблюдалась только у 15% пациентов [27]. При этом даже при наличии у больных аксПсА рентгенологических признаков спондилита частота выявления этой боли не превышала 19% [28]. В то же время, учитывая незначительную выраженность и непостоянный характер воспалительной боли в спине при ПсА, можно предположить, что истинная распространенность подобных болевых ощущений у больных ПсА значительно выше. Так, по данным Е.Ю. Логиновой и соавт. [29], воспалительная боль в спине у больных ранним периферическим ПсА отмечается в 55% случаев — гораздо чаще, чем, например, в других исследованиях [27, 28], но при этом ее распространенность существенно ниже, чем у пациентов с аксСпА.

Кроме характера воспалительной боли в спине, клиническая симптоматика у пациентов с аксПсА и «идиопатическим» АС отличается и другими проявлениями. Так, известно, что среди пациентов с аксПсА реже, чем среди больных АС, отмечается преобладание лиц мужского пола; пациенты с псориатическим спондилитом, как правило, старше, чем больные АС. Кроме того, показано, что у пациентов с аксПсА реже выявляется носительство HLA-B27-антигена [2, 13, 30, 31]. Известно, что распространенность этого признака у пациентов с периферическим ПсА незначительно выше, чем в популяции в целом. Однако частота носительства HLA-B27 повышается у пациентов с преимущественно аксиальным поражением, но не до такой степени, как у больных АС без псориаза [19, 32]. Если при идиопатическом АС распространенность носительства HLA-B27 антигена достигает 85–90%, то при аксПсА она существенно ниже — 40–50%, и этот показатель сильно варьирует у разных авторов [19, 32–34].

В целом наличие этого антигена при ПсА ассоциируется не только с более частым вовлечением позвоночника, но и с мужским полом, более молодым возрастом начала заболевания, но не связано с тяжестью спондилита и с выраженностью функциональных нарушений [35]. Ряд авторов предполагает, что носительство HLA-B27 ассоциируется с АС-подобным фенотипом [36] и эти пациенты соответствуют диагностическим критериям «классического» АС с наличием двустороннего СИ [35] и спондилита [37]. R. Queiro и соавт. [38] показано, что наличие HLA-B27-антигена при ПсА ассоциируется также с изолированным аксиальным поражением ($p=0,016$). По данным крупного ($n=206$) клинического исследования, предикторами вовлечения осевого скелета при ПсА являются: носительство HLA-B27-антигена и наличие признаков тяжелого деструктивного периферического артрита [19]. Необходимо отметить, что при псориатическом спондилите деструктивный периферический артрит встречается достоверно чаще ($p=0,002$) и протекает тяжелее, чем при «идиопатическом» АС [25].

Различия между аксПсА и «идиопатическим» АС первоначально были описаны С. McEwen и соавт. [39], которые выделили следующие признаки, ассоциированные с аксПсА: асимметричный СИ, «некраевые» синдесмофиты, асимметричные синдесмофиты, паравертебральные оссификаты, более частое вовлечение шейного отдела позвоночника. W.J. Taylor и соавт. [40] полагают, что эти различия могут быть использованы для дифференциальной диагностики

аксПсА и «классического» АС со «случайно» сопутствующим псориазом.

Несмотря на внедрение новых методов исследований, значение рентгенологического метода в диагностике поражения осевого скелета при аксПсА остается весьма важным. Помимо характерных рентгенологических симптомов аксПсА, описанных С. McEwen, существует и ряд других признаков.

Особенностью СИ при аксПсА является его бессимптомное (латентное) течение у трети больных на протяжении всего заболевания [34, 41, 42], преимущественно у лиц женского пола [34]. В связи с возможностью бессимптомного течения СИ для диагностики аксиального поражения следует рекомендовать применение методов инструментального исследования КПС (рентгенография, МРТ) у всех пациентов с ПсА. При аксПсА, в отличие от АС, чаще выявляется асимметричный СИ [41] (СИ считается асимметричным, когда между правым и левым КПС имеются различия большие, чем на 1 стадию). Для аксПсА характерны более медленное, чем при АС, прогрессирование СИ и более редкое анкилозирование КПС [41]. СИ при аксПсА может быть единственным проявлением поражения осевого скелета без вовлечения вышележащих структур.

Спондилит, как и СИ, при ПсА может протекать субклинически [2]. Изменения в позвоночнике нередко являются рентгенологической находкой. При аксПсА возможно поражение позвоночника (наличие рентгенологических признаков спондилита) без СИ, чего не наблюдается при АС [40]. Это обусловлено особенностями патогенеза ПсА по сравнению с АС, что позволяет рассматривать ПсА несколько обособленно в ряду других серонегативных СпА [43]. E. Lubrano и соавт. [20] выявили спондилит шейного и поясничного отделов позвоночника при отсутствии СИ у 9,8% пациентов аксПсА с помощью рентгенологической шкалы BASRI и у 4,3% больных с помощью шкалы m-SASSS.

Как уже было отмечено, есть определенные рентгенологические различия между псориатическим спондилитом и АС: при ПсА синдесмофиты часто расположены асимметрично, в «случайном порядке», не вдоль «последовательно идущих» позвонков; чаще синдесмофиты малочисленны, имеют больший размер и объемную форму. При ПсА, в отличие от АС, крайне редко выявляются генерализованные синдесмофиты [5]. При псориатическом спондилите встречаются парасиндесмофиты — особый вариант обызвествления передней продольной связки позвоночника, который не является абсолютно патогномичным симптомом ПсА, но обладает большой диагностической ценностью [11, 44, 45].

Ряд авторов считает, что, в отличие от аксПсА, при АС наблюдается прогрессирующее поражение позвоночника, причем «снизу вверх», т. е. последовательное вовлечение в патологический процесс сначала поясничного, затем грудного и шейного отделов позвоночника [39]. При сравнительном анализе выраженности рентгенологических изменений в позвоночнике оказалось, что при ПсА достоверно чаще и тяжелее поражается шейный отдел, а при АС — поясничный [13]. P.S. Helliwell и соавт. [13] определяли тяжесть поражения в зависимости от количества синдесмофитов, выраженности анкилозирования и вовлечения апофизарных (дугоотростчатых) суставов в каждом отделе позвоночника. Эти авторы показали, что при АС выраженные рентгенологические изменения (>3 синдесмофитов или анки-

лоз) встречаются в поясничном отделе у 55% больных, в грудном — у 45% и в шейном — у 50%, при аксПсА — соответственно у 25, 36 и 47%. Таким образом, при АС выраженные изменения наблюдаются во всех отделах позвоночника приблизительно с одинаковой частотой, а при псориатическом спондилите значительно чаще преобладают в шейном отделе. При ПсА поражение поясничного отдела позвоночника является более «щадящим», чем шейного отдела.

Возможно, особенности размера, формы, частоты и расположения синдесмофитов в определенной степени обусловлены различиями патогенеза АС и аксПсА, хотя убедительно это не подтверждено [13, 46]. Некоторые авторы считают, что крупный размер и объемная форма синдесмофитов при псориатическом спондилите могут быть связаны с генерализованной патологической гиперактивностью остеобластов, как при поражении периферических суставов при ПсА [13, 47]. По мнению K. de Vlam и соавт. [46], более выраженное, чем при аксПсА, ограничение подвижности позвоночника при АС, обусловленное распространенным поражением дугоотростчатых суставов, способствует большей интенсивности процессов патологической остеопролиферации, что в свою очередь приводит к образованию «классических» синдесмофитов и генерализованному поражению осевого скелета у таких пациентов.

X. Baraliakos и соавт. [36] отмечают, что при длительном течении подвижность позвоночника при аксПсА, в отличие от АС, существенно не страдает, несмотря на наличие признаков рентгенологического прогрессирования. Вероятно, это связано с тем, что при аксПсА в меньшей степени, чем при АС, поражаются дугоотростчатые суставы, «ответственные» за подвижность позвоночника [20]. J. Hanly и соавт. [2] отмечают, что, несмотря на рентгенологическое прогрессирование, спондилит при аксПсА часто протекает субклинически и не вызывает ограничений функции позвоночника.

По мнению других авторов, хотя псориатический спондилит часто имеет бессимптомное течение, со временем в связи со структурным прогрессированием у пациента происходит нарушение функции позвоночника, при этом снижаются значения позвоночных индексов, в первую очередь характеризующих боковое сгибание в поясничном отделе и шейную ротацию [48]. Возможность «безболевого» или «асимптоматического» поражения аксиального скелета является существенным различием между клиническими проявлениями аксПсА и АС [48].

Многие авторы подчеркивают, что наиболее типичной локализацией воспалительного процесса при псориатическом спондилите является шейный отдел позвоночника [49–53]. Рентгенологические изменения в шейном отделе встречаются примерно у 70–75% больных ПсА, что значительно превышает частоту развития у них СИ [49, 50]. Впервые изменения в шейном отделе позвоночника были описаны D. Kaplan и соавт. в 1964 г. [54]. Авторы обнаружили, что рентгенологические изменения в шейном отделе позвоночника при ПсА (а также при псориазе) более сходны с таковыми у больных АС, чем у пациентов с РА. В дальнейшем R.H. Blau и R.L. Kaufman [49] описали два различных типа поражения шейного отдела позвоночника: первичный анкилоз и ревматоидоподобное воспаление, что было подтверждено итальянскими исследователями при сравнении рентгенограмм шейного отдела позвоночника у пациентов с ПсА и с РА [50].

По данным K. Laiho и M. Kauppi [51], мишенью при поражении шейного отдела позвоночника являются дугоотростчатые суставы, их анкилоз встречается у 11–28% больных ПсА, что чаще, чем при РА [55, 56], но, тем не менее, реже, чем при АС [53, 57]. В целом наиболее типичными рентгенологическими изменениями шейного отдела позвоночника при ПсА являются: анкилоз дугоотростчатых суставов, передний подвывих атлантоаксиального сустава и кальцификация связок [49, 50, 58, 59].

K. Laiho и K. Kauppi [51] считают, что при поражении шейного отдела позвоночника у пациентов с ПсА заболевание, как правило, имеет более тяжелое течение, при этом достоверно чаще наблюдается полиартрит, выше показатели активности воспаления. Спондилит шейного отдела при ПсА часто протекает субклинически [51, 59]. K. Laiho и K. Kauppi [51] выявили уменьшение шейной ротации ($\leq 45^\circ$) у половины пациентов с ПсА независимо от наличия боли в шейном отделе позвоночника (на момент обследования или в анамнезе).

Неврологические осложнения для псориатического спондилита не характерны [51].

Несмотря на описанные выше особенности поражения осевого скелета при ПсА и большую сохранность подвижности позвоночника у больных аксПсА, чем у пациентов с АС, в ряде работ не выявлено различий между аксПсА и АС в отношении активности заболевания, выраженности функциональных нарушений и ухудшения качества жизни больных [31, 60].

При интерпретации рентгенологических изменений осевого скелета у больных ПсА возникают определенные трудности. Так, X. Baraliakos и соавт. [61] считают, что сложность оценки рентгенологических изменений у этих пациентов связана, с одной стороны, с тем, что рентгенологически подтвержденный СИ часто развивается через много лет после начала заболевания. С другой стороны, с возрастом у пациента с ПсА могут возникать дегенеративные изменения позвоночника, что зачастую неправильно трактуется и приводит к завышенной оценке поражения позвоночника [36].

В связи с частым субклиническим (безболевым) течением СИ и спондилита, возможностью изолированного поражения как КПС, так и позвоночника [40], отсутствием полного соответствия клинической и рентгенологической картины заболевания верификация аксиального поражения при ПсА может быть связана с рядом сложностей. Поэтому для установления диагноза аксПсА важно оценить рентгенограммы как КПС, так и позвоночника и сопоставить результаты рентгенологического обследования с клиническими проявлениями заболевания [40]. W.J. Taylor и соавт. [62] на большом клиническом материале ($n=343$) показали, что в группе пациентов с рентгенологическими признаками спондилита у трети (32%) отсутствовал рентгенологически подтвержденный СИ, а в группе больных, имевших такое подтверждение, в половине (50%) случаев не выявлялись рентгенологические маркеры поражения позвоночника. Авторы также отмечают неполное соответствие клинических и рентгенологических признаков поражения аксиального скелета: у 37% больных с болью в позвоночнике не обнаружены рентгенологические признаки спондилита и/или СИ, а у 46% пациентов, имевших рентгенологические признаки СИ и/или спондилита, не наблюдалось проявлений болевого синдрома в позвоночнике на всем протяжении заболевания.

Эти данные подтверждают, что у многих больных псориатическим спондилитом клинические и рентгенологические признаки заболевания могут не совпадать. Поэтому диагноз аксПсА может быть установлен на основании либо только клинических, либо только рентгенологических симптомов. М. Almirall и соавт. [63] показали, что различия между пациентами с «рентгенопозитивным» и «рентгенонегативным» аксПсА невелики. Эти авторы сравнивали клинические особенности двух групп пациентов с аксПсА длительностью ≥ 5 лет. К «рентгенопозитивным» они отнесли больных, имевших рентгенологические признаки СИ и/или спондилита (односторонний или двусторонний СИ II стадии и выше и/или синдесмофиты в позвоночнике). Пациенты с рентгенопозитивным аксПсА достоверно чаще имели олигоарткулярное поражение (70,6 и 25% соответственно, $p=0,002$) и случаи псориаза в семье (67,6 и 37,5% соответственно, $p=0,044$). Различий же по полу, возрасту, длительности заболевания, тяжести эрозивного полиартрита, наличию энтезита, дактилита, увеита, острофазовым показателям воспаления, носительству HLA-B27-антигена между пациентами двух групп не выявлено. Пациентам с рентгенопозитивным и рентгенонегативным аксПсА проводилась аналогичная терапия, при этом не отмечено различий в частоте применения синтетических и/или биологических базисных препаратов.

Несколько исследований посвящены количественному анализу структурных изменений позвоночника у пациентов с ПсА [20], что способствовало «официальному признанию» аксПсА. Использовались шкалы счета рентгенологической прогрессии, разработанные международной группой ASAS для аксСпА — BASRI и m-SASSS [64, 65]. Индексы BASRI и m-SASSS были валидизированы для аксПсА [20], однако выяснилось, что они не отражают в полной мере рентгенологических особенностей аксПсА, так как не учитывают поражения задних структур позвоночника, в том числе дугоотростчатых суставов [20]. Как известно, при псориатическом спондилите дугоотростчатые суставы вовлекаются в патологический процесс у трети пациентов (до 28% случаев) и могут быть единственной локализацией поражения [43].

Эти особенности псориатического спондилита послужили причиной для создания новой шкалы счета рентгенологических изменений в позвоночнике — специально для пациентов с установленным диагнозом ПсА — индекса PASRI PsA (Spondylitis Radiology Index, PASRI) [66]. PASRI — это комбинированный количественный индекс, который, помимо изменений в КПС и позвоночнике (BASRI), позволяет оценить также рентгенологические изменения в дугоотростчатых суставах шейного и поясничного отделов позвоночника. Индекс PASRI оказался более совершенным инструментом для оценки структурных повреждений при аксПсА, чем индексы, разработанные ASAS для аксСпА [67].

Безусловно, в комплексе ранней диагностики спондилита при ПсА недостаточно проведения только рентгенологического обследования. Рентгенологически подтвержденный СИ нередко может быть выявлен спустя 1–9 лет после возникновения первых клинических проявлений заболевания [68]. С начала 90-х годов XX в. основным методом диагностики СИ при ранних стадиях заболевания является МРТ [69–71].

В ряде исследований показано, что отек костного мозга, выявляемый при МРТ, достоверно свидетельствует о наличии воспаления (остеита) в КПС [71] и позвоночнике [72].

В настоящее время МРТ является общепринятым диагностическим инструментом для выявления аксиального поражения при СпА, включая и ПсА. СИ, диагностируемый при МРТ, включен в классификационные критерии аксСпА [16]. Более того, МРТ КПС и позвоночника используется как рутинный метод для оценки результатов лечения аксСпА генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО α) [18]. Однако на сегодняшний день в литературе имеются единичные сообщения о применении МРТ для диагностики СИ при ПсА. Так, L. Williamson и соавт. [73] диагностировали активный СИ по данным МРТ (МРТ-СИ) у 38% больных с периферическим ПсА. Частота выявления МРТ-СИ в данной когорте госпитальных больных ПсА оказалась высокой, особенно с учетом того, что пациентов с клиническими признаками спондилита специально не отбирали. Результатам этого исследования позволили выявить в качестве предикторов СИ по данным МРТ такие признаки, как ограничение подвижности позвоночника и длительность заболевания. Корреляции между наличием МРТ-СИ и воспалительной боли в спине, а также между частотой МРТ-СИ и наличием HLA-B27-антигена не обнаружено. Данные, касающиеся высокой частоты обнаружения СИ при МРТ у больных ПсА, согласуются с результатами работы Е.Ю. Логиновой и соавт. [29], в которой МРТ-признаки активного СИ были выявлены почти у половины (41%) больных ранним периферическим ПсА. У трети пациентов из этой когорты СИ был также подтвержден при рентгенографии. Полученные данные свидетельствуют о бессимптомном течении аксПсА и недостаточном полном выявлении спондилита у больных ранним ПсА. В рамках этого исследования было показано, что наличие активного СИ по данным МРТ у больных ранним ПсА ассоциировалось с выявлением воспалительной боли в спине (часто эпизодической) и наличием HLA-B27-антигена, что согласуется с данными С. Castillo-Gallego и соавт. [37]. Эти авторы продемонстрировали наличие ассоциации между выраженностью костномозгового отека (по данным МРТ поясничного отдела позвоночника и КПС) и HLA-B27-статусом у больных аксПсА.

Переходя к рассмотрению принципов лечения спондилита при ПсА, отметим, что в соответствии с международными клиническими рекомендациями по лечению ПсА — EULAR (2015) — синтетические базисные препараты, применяемые в терапии периферического ПсА, не рекомендованы для лечения аксиального поражения [10]. В то же время при псориатическом спондилите используются те же принципы терапии, что и при аксСпА и АС [15]. При неэффективности НПВП применяются ГИБП, в первую очередь ингибиторы ФНО α [10].

Несмотря на частое вовлечение позвоночника при ПсА, у специалистов группы GRAPPA в настоящее время отсутствуют собственные рекомендации по лечению псориатического спондилита. Поэтому заимствуется терапевтическая тактика, используемая при лечении аксСпА и АС. В рандомизированных контролируемых исследованиях, направленных на изучение новых лекарственных препаратов при ПсА, основное внимание уделяется периферическому артриту. Лечебные стратегии при аксиальных проявлениях ПсА изучены недостаточно, поскольку не было предпринято должных усилий для выделения группы пациентов с псориатическим спондилитом. Принципиальной проблемой для про-

ведения таких исследований является отсутствие определенного фенотипа при аксПсА [74]. Помимо этого, нет четких общепринятых критериев оценки степени активности заболевания, обострения и ремиссии для аксиального поражения при ПсА.

Поскольку критерии оценки аксиального поражения при ПсА до сих пор находятся в стадии разработки и требуют валидации, в исследованиях, посвященных анти-ФНО-терапии при аксПсА, были заимствованы критерии оценки, разработанные группой ASAS для аксСпА и АС. В результате был сделан вывод, что ответы на терапию у пациентов с аксПсА и АС не различаются [18, 60]. В то же время при обследовании 201 пациента с аксПсА показано, что индексы BASDAI и ASDAS оказались недостаточно чувствительны для оценки минимальных клинически значимых изменений активности псориатического спондилита. [75]. Кроме того, в отличие от АС, индекс ASDAS оказался не более информативным, чем BASDAI [75, 76]. В 2011 г. А. Mumtaz и соавт. [77] опубликовали данные о применении комбинированного индекса оценки активности ПсА — CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), который отражает все клинические проявления заболевания, в том числе и активность воспалительного процесса в позвоночнике [78]. Однако, поскольку в этот комбинированный индекс включены показатели BASDAI, применение CPDAI принципиально не изменило методику оценки активности собственно аксиальных проявлений ПсА. Кроме того, при разработке CPDAI поражение позвоночника оценивалось не у всех больных исследуемой когорты, а только у пациентов с воспалительной болью в спине, что является определенным ограничением данной работы и требует проведения дальнейших исследований.

Следует отметить, что последние рекомендации GRAPPA, учитывающие особенности ведения пациентов ПсА с вовлечением аксиального скелета, основаны на большом объеме данных о лечении АС и аксСпА [15]. Авторы обзора однозначно рекомендуют для лечения спондилита при ПсА использование НПВП и ингибиторов ФНО α , а также лечебной физкультуры.

Однако не все подходы к лечению аксСпА достаточно изучены применительно к терапии псориатического спондилита. Это касается в первую очередь применения НПВП. Так, D. Poddubnyy и соавт. [79] и N. Haroon и соавт. [80] доказали, что ежедневный прием НПВП при аксСпА и АС, в отличие от приема «по требованию», тормозит рентгенологическое прогрессирование, в частности, образование синдесмофитов. В то же время, в отличие от аксСпА, при аксПсА не проводилось исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности применения двух режимов приема НПВП.

Данные о применении ингибиторов ФНО α в основном заимствованы из результатов исследований по эффективности этих препаратов у пациентов с аксСпА и АС. При оценке эффективности анти-ФНО-терапии при ПсА анализировалось небольшое число больных с клиническими признаками спондилита, а среди пациентов с АС, получивших терапию ингибиторами ФНО α , было относительно мало пациентов, страдающих псориазом [15].

К настоящему времени проведено только одно наблюдательное исследование, в котором изучали применение ингибиторов ФНО α при аксПсА и которое принесло весьма

обнаделяющие результаты [81]. По данным этой работы, у 72% больных аксПсА на фоне терапии этанерцептом было достигнуто достоверное снижение активности по BASDAI [81]. Кроме того, J. Braun и соавт. [14] провели сравнение эффективности анти-ФНО-терапии у больных АС (n=1250) с сопутствующим псориазом (11,8%) и без псориаза (88,2%). Авторы показали, что ответ на терапию адалимумабом (АДА) у пациентов обеих групп не различался.

В других исследованиях ингибиторов ФНО α при ПсА и аксСпА группы пациентов с псориатическим спондилитом отдельно не выделяли. Это относится к исследованиям, касавшимся применения голимумаба (ГЛМ) [82] и цертолизумаба (исследование RAPID-PsA) [83] при ПсА, в которых учитывалась динамика энтезита и дактилита, но не проводилась оценка эффективности терапии аксиальных симптомов. Аналогично при исследовании ГЛМ у больных АС [84] и АДА при нерентгенологическом аксСпА (ABILITY-1) группы пациентов с псориазом были малочисленны и отдельно не анализировались [85].

Данные о возможности повышения эффективности терапии ингибиторами ФНО α при их комбинированном применении с метотрексатом (МТ) при ПсА противоречивы [86–91]. Так, в исследовании NOR-DMARD показано, что комбинированное использование ингибиторов ФНО α и МТ у пациентов с ПсА (n=440) не приводило к увеличению эффективности терапии, но повлияло на ее продолжительность [86]. В этой работе не была выделена группа больных псориатическим спондилитом.

В недавнем многоцентровом ретроспективном наблюдательном исследовании была поставлена задача оценить «вклад» МТ в комбинации с АДА в повышение эффективности лечения больных ПсА, в том числе со спондилитом, в реальной клинической практике [87]. В этом 24-месячном исследовании были изучены данные 1455 пациентов, наблюдавшихся в 355 центрах Германии. Отдельно были проанализированы данные группы пациентов (n=296; 20,3%) с аксиальным поражением. У всех пациентов с вовлечением позвоночника имелся также периферический артрит. Было показано, что, за исключением наличия аксиальной симптоматики, группы больных с поражением позвоночника и без такового не различались по своим характеристикам. Недостатком исследования является отсутствие рентгенологического подтверждения вовлечения в патологический процесс позвоночника и оценки активности спондилита по индексу BASDAI.

Было установлено, что примерно 55% пациентов обеих групп в реальной клинической практике получали монотерапию АДА. Дозы МТ в группах больных с аксиальным поражением и без поражения позвоночника были сопоставимы и составили соответственно $14,9 \pm 3,9$ и $15,9 \pm 4,7$ мг/нед. Эффективность терапии оценивалась по динамике числа болезненных и припухших суставов, индекса DAS28, числа энтезитов и дактилитов. Также оценивалась динамика поражения кожи. Оба вида терапии оказались высокоэффективны в отношении динамики артрита, дактилита, энтезита и кожных проявлений у всех групп пациентов. Результаты этого наблюдательного исследования продемонстрировали, что комбинированная терапия АДА и МТ по эффективности не превосходит монотерапию АДА в отношении как суставной, так и кожной симптоматики. Комбинированное применение АДА и МТ у данной когорты пациентов не только не по-

ОБЗОРЫ

высило эффективность терапии АДА, но и не повлияло на ее продолжительность как у пациентов с аксиальным поражением, так и у больных без такового. В то же время необходимо отметить, что переносимость комбинированной терапии оказалась не хуже, чем монотерапии АДА.

Помимо анти-ФНО-терапии, в лечении аксПсА изучается применение и других ГИБП, эффективность которых была продемонстрирована относительно недавно: ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17 [92] и ИЛ12/23 [93]. Так, в исследовании PSUMMIT-1 оценивали эффективность устекинумаба (УСТ, моноклональное антитело к субъединице p40 ИЛ12 и ИЛ23) в дозе 45 мг. При этом было продемонстрировано достоверное снижение активности по BASDAI 20 и 70 (но не BASDAI 50), в дозе 90 мг — по BASDAI 20/50/70, а также достоверное уменьшение выраженности энтезита и дактилита [93].

В недавней работе А. Kavanaugh и соавт. [94] приведены результаты субанализа данных группы пациентов с псориатическим спондилитом (диагноз по оценке лечащего врача, без рентгенологического подтверждения поражения позвоночника) из исследований PSUMMIT-1/PSUMMIT-2. По данным ретроспективного анализа, на 24-й неделе исследования продемонстрирована эффективность УСТ в отношении снижения активности по BASDAI 20/50/70 и ASDAS-СРБ. Также были получены достоверные различия ($p < 0,001$) между группой УСТ и группой плацебо в отношении 2-го вопроса BASDAI, касающегося выраженности аксиальной боли.

В исследовании эффективности бродалумаба (антитела к рецептору ИЛ17) было показано достоверное снижение активности заболевания по BASDAI при применении этого препарата в дозе 280 мг (но не 140 мг), однако уменьшения выраженности энтезита и дактилита не отмечено [92].

Продemonстрирована также эффективность секукинумаба (ингибитор ИЛ17) при АС (исследования MEASURE I и MEASURE II) [95]. Однако результаты изучения эффективности этого препарата при ПсА у больных со спондилитом

пока не опубликованы [96]. Также еще не проанализированы данные об особенностях проявлений аксиальной симптоматики у больных ПсА, полученные в исследованиях эффективности апремиласта (ингибитор фосфодиэстеразы) [97].

Специалисты группы GRAPPA считают, что до получения результатов новых исследований с участием пациентов с псориатическим спондилитом и разработки критериев оценки аксиального поражения при ПсА при наблюдении больных аксПсА следует придерживаться рекомендаций ASAS 2010 г. для аксСпА в отношении диагностики, определения активности заболевания, терапии и оценки ее эффективности [15].

В целом данные литературы, посвященной рассмотренной проблеме, позволяют выделить следующие нерешенные вопросы:

- отсутствие общепринятых критериев диагноза и дефиниций для псориатического спондилита;
- необходимость разработки специфической системы оценки для определения активности псориатического спондилита, поскольку аналогичные индексы, используемые для аксСпА и АС, не всегда надежны. Индексы CPDAI и PASRI, созданные соответственно для комплексной оценки активности ПсА и оценки рентгенологических изменений при аксПсА, нуждаются в дальнейшей проверке на больших когортах больных;
- отсутствие общепринятых критериев обострения и ремиссии для ПсА с учетом спондилита;
- недостаточная изученность эффективности терапии в отношении аксиальных проявлений ПсА. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований с включением пациентов с псориатическим спондилитом;
- необходимость дальнейшего изучения поражения позвоночника при ПсА. Для исследования распространенности и особенностей проявлений спондилита при ПсА требуются создание новых регистров и проведение когортных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
2. Hanly J, Russell M, Gladman D. Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1988 May;47(5):386-93.
3. Lambert J, Wright V. Psoriatic spondylitis: a clinical and radiological description of the spine in psoriatic arthritis. *Q J Med.* 1977 Oct;46(184):411-25.
4. Battistone M, Manaster B, Reda D, Clegg D. The prevalence of sacroiliitis in psoriatic arthritis: new perspectives from a large multicenter cohort. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Skeletal Radiol.* 1999 Apr;28(4):196-201.
5. Jajic I. Radiological changes in the sacro-iliac joints and spine of patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1968 Jan;27(1):1-6.
6. Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Arribas Castrillo JM, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol.* 1991 Aug;30(4):245-50.
7. Marsal S, Armadans-Gil L, Martinez M, et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999 Apr;38(4):332-7.
8. De Vlam K, Lories R, Steinfeld S, et al. Is Axial Involvement Underestimated in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from the BEPAS Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1156-7.
9. Niccoli L, Nannini C, Cassara E, et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis.* 2012 Aug;15(4):414-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01736.x. Epub 2012 Apr 29.
10. Gossee L, Smolen JS, Ramiro S. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
11. Wright V. Psoriatic arthritis. A comparative radiographic study of rheumatoid arthritis and arthritis associated with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 1961 Jun;20:123-32.
12. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr;27(4):361-8.
13. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1998 Mar;57(3):135-40.
14. Braun J, Rudwaleit M, Kary S, et al. Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug;49(8):1578-89. doi: 10.1093/rheumatology/keq129. Epub 2010 May 6.
15. Nash P, Lubrano E, Cauli A, et al. Updated Guidelines for the Management of Axial Disease in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2286-9.

- doi: 10.3899/jrheum.140877.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
 17. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2665-73.
 18. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
 19. Chandran V, Tulus DC, Cook RJ, Gladman DD. Risk factors for axial inflammatory arthritis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Apr; 37(4):809-15. doi: 10.3899/jrheum.091059. Epub 2010 Mar 15.
 20. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. The radiological assessment of axial involvement in psoriatic arthritis: a validation study of the BASRI total and the modified SASSS scoring methods. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec; 27(6):977-80.
 21. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977 Jun 13; 237(24):2613-4.
 22. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun; 68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
 23. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Feb; 54(2):569-78.
 24. Mease PJ, Garg A, Helliwell PS, et al. Development of criteria to distinguish inflammatory from noninflammatory arthritis, enthesitis, dactylitis, and spondylitis: a report from the GRAPPA 2013 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2014 Jun; 41(6):1249-51. doi: 10.3899/jrheum.140182.
 25. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al. Differences in the expression of spondyloarthritis: A comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med*. 1993 Feb; 16(1):1-7.
 26. Sieper J, Srinivasan S, Zamani O, et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct; 72(10):1621-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201777. Epub 2012 Oct 13.
 27. Bonifati C, Elia F, Francesconi F, et al. The diagnosis of early psoriatic arthritis in an outpatient dermatological centre for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May; 26(5):627-33. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04138.x. Epub 2011 Jun 4.
 28. Queiro R, Alperi M, Lopez A, et al. Clinical expression, but not disease outcome, may vary according to age at disease onset in psoriatic spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2008 Oct; 75(5):544-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.11.005. Epub 2008 May 5.
 29. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Смирнов АВ и др. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016; 54(Прил 1):15-9. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, et al. Specific features of axial skeleton involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA trial). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(Suppl 1):15-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19.
 30. Scarpa R, Oriente P, Pucino A, et al. The clinical spectrum of psoriatic spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1988 Apr; 27(2):133-7.
 31. Perez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol*. 2011 Aug; 38(8):1656-60. doi: 10.3899/jrheum.101049. Epub 2011 Jun 1.
 32. Helliwell PS, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology (Oxford)*. London: Mosby; 1998.
 33. Gladman D, Brubacher B, Buskila D, et al. Psoriatic spondyloarthropathy in men and women: a clinical, radiographic and HLA study. *Clin Invest Med*. 1992 Aug; 15(4):371-5.
 34. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthropathy. A retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2002 Feb; 21(1):10-3.
 35. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, et al. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Jun; 31(6):413-8.
 36. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct; 33(5 Suppl 93):S31-5. Epub 2015 Oct 15.
 37. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, et al. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep; 65(9):2274-8. doi: 10.1002/art.38050.
 38. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, et al. Comparative analysis of psoriatic spondyloarthropathy between men and women. *Rheumatol Int*. 2001 Oct; 21(2):66-8.
 39. McEwen C, Di Tata D, Lingg C, et al. A comparative study of ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum*. 1971 May-Jun; 14(3):291-318.
 40. Taylor WJ, Zmierzczak HG, Helliwell PS. Problems with the definition of axial and peripheral disease patterns in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Jun; 32(6):974-7.
 41. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24:829-44.
 42. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994 May; 8(2):379-94.
 43. Lubrano E, Spadaro A. Unmet needs in outcome measures of Psoriatic Arthritis: focus on axial radiographic and nail involvement. *Acta Biomed*. 2013 Sep 1; 84(2):87-93.
 44. Bywaters EG, Dixon AS. Paravertebral ossification in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1965 Jul; 24(4):313-31.
 45. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar; 64 Suppl 2:ii55-7.
 46. De Vlam K, Mielants H, Veys EM. Association between ankylosing spondylitis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: reality or fiction? *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Jan-Feb; 14(1):5-8.
 47. Jadon DR, Nightingale AL, McHugh NJ, et al. Serum soluble bone turnover biomarkers in psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2015 Jan; 42(1):21-30. doi: 10.3899/jrheum.140223. Epub 2014 Nov 1.
 48. Fernandez-Sueiro JL. The Challenge and Need of Defining Axial Psoriatic. *J Rheumatol*. 2009 Dec; 36(12):2633-4. doi: 10.3899/jrheum.091023.
 49. Blau RH, Kaufman RL. Erosive and subluxing cervical spine disease in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1987 Feb; 14(1):111-7.
 50. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan; 51(1):73-7.
 51. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul; 61(7):650-2.
 52. Jenkinson T, Armas J, Evison G, et al. The cervical spine in psoriatic arthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol*. 1994 Mar; 33(3):255-9.
 53. Killebrew K, Gold RH, Sholkoff SD. Psoriatic spondylitis. *Radiology*. 1973 Jul; 108(1):9-16.
 54. Kaplan D, Plotz CM, Nathanson L, Frank L. Cervical Spine in Psoriasis and in Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1964 Jan; 23:50-6.
 55. Neva MH, Kaarela K, Kauppi M. Prevalence of radiological changes in the cervical spine — a cross sectional study after 20 years from presentation of rheumatoid

- arthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):90-3.
56. Laiho K, Belt E, Kauppi M. The cervical spine in mutilant rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2001 Aug;20(6):225-8.
57. Suarez-Almazor ME, Russell AS. Anterior atlantoaxial subluxation in patients with spondyloarthropathies: association with peripheral disease. *J Rheumatol*. 1988 Jun;15(6):973-5.
58. Lassoued S, Hamidou M, Fournie B, Fournie A. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1989 Feb;16(2):251-2.
59. Jeannou J, Goupille P, Avimadje MA, et al. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed*. 1999 Dec;66(12):695-700.
60. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1431-4. Epub 2006 May 15.
61. Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis-evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):997-1002. doi: 10.3899/jrheum.080871. Epub 2009 Mar 30.
62. Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, et al. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Dec;34(3):575-84.
63. Almirall M, Salman TC, Lisbona MP, et al. Axial Psoriatic Arthritis with and Without Radiological Involvement: Are There Any Differences? *Ann Rheum Dis*. 2015;74 (Suppl 2):1173. doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.2319.
64. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin A. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2263-70.
65. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, et al. Assessment Outcome measures in psoriatic arthritis of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):127-9. Epub 2004 Mar 29.
66. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al. Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):1006-11. doi: 10.3899/jrheum.080491. Epub 2009 Mar 30.
67. Biagoni BJ, Gladman DD, Cook RJ, et al. Reliability of radiographic scoring methods in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9):1417-22. doi: 10.1002/acr.22308.
68. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):51-7.
69. Hanly JG, Mitchell MJ, Barnes DC, MacMillan L. Early recognition of sacroiliitis by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography. *J Rheumatol*. 1994 Nov;21(11):2088-95.
70. Docherty P, Mitchell MJ, MacMillan L, et al. Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):393-401.
71. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994;37:1039-45.
72. Braun J, Braun M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov;24(4):697-735.
73. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, et al. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):85-8. Epub 2003 Sep 16.
74. Gladman DD. Inflammatory spinal disease in psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol*. 2012 Feb;39(2):418-20. doi: 10.3899/jrheum.111238.
75. Eder L, Chandran V, Shen H, et al. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec;69(12):2160-4. doi: 10.1136/ard.2010.129726. Epub 2010 Jul 13.
76. Van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826. Epub 2008 Dec 5.
77. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb;70(2):272-7. doi: 10.1136/ard.2010.129379. Epub 2010 Nov 29.
78. Корсакова ЮЛ. Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы. Современная ревматология. 2012;6(3):28-32. [Korsakova YuL. Psoriasis and psoriatic arthritis: Topical issues. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(3):28-32. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2012-742.
79. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1616-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201252. Epub 2012 Mar 29.
80. Haroon N, Kim TH, Inman RD. NSAIDs and radiographic progression in ankylosing spondylitis: Bagging big game with small arms? *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1593-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201844. Epub 2012 Aug 3.
81. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A, et al. The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):80-4. Epub 2011 Feb 23.
82. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):976-86. doi: 10.1002/art.24403.
83. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: Results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697. Epub 2013 Aug 13.
84. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with nkylosing spondylitis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
85. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axia spondyloarthritis: Results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):815-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201766. Epub 2012 Jul 7.
86. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: Results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):132-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202347. Epub 2013 Jan 3.
87. Behrens F, Koehm M, Arndt U, et al. Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study. *J Rheumatol*. 2016 Mar;43(3):632-9. doi: 10.3899/jrheum.141596. Epub 2015 Dec 15.
88. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1368-77. doi: 10.1093/rheumatology/kes001. Epub 2012 Feb 17.
89. Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al. Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann*

- Rheum Dis.* 2014 Dec;73(12):2178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205554. Epub 2014 Aug 12.
90. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):474-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206588. Epub 2014 Nov 28.
91. Kristensen LE, Gü lfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):364-9. Epub 2007 Jul 20.
92. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2014 Jun 12;370(24):2295-306. doi: 10.1056/NEJMoA1315231.
93. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
94. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1984-1988. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068. Epub 2016 Apr 20.
95. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. MEASURE 1 and MEASURE 2 Study Groups Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoA1505066.
96. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: A 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Feb;73(2):349-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202646. Epub 2013 Jan 29.
97. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3156-67. doi: 10.1002/art.34627.
98. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.

Поступила 20.12.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Роль витаминов-антиоксидантов в этиологии ревматоидного артрита

Максимова Ж.В., Максимов Д.М.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

По некоторым данным, недостаточное потребление антиоксидантов может повышать риск развития аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита (РА). Кроме того, пониженная концентрация витаминов-антиоксидантов в плазме может быть связана с их интенсивным расходом на подавление воспалительных процессов в доклиническую стадию РА.

В настоящей статье представлен обзор современных исследований, в которых оценивалась связь между заболеваемостью РА и сывороточным уровнем, или диетическим потреблением, витаминов А, Е, С и бета-каротина. В исследованиях случай-контроль установлено, что альфа-токоферол и бета-криптоксантин обладают защитным эффектом и их высокие концентрации в плазме ассоциированы со снижением заболеваемости РА. Также была показана обратно пропорциональная зависимость между потреблением каротиноидов и витамина С и риском развития РА. В то же время в более крупных проспективных когортных исследованиях взаимосвязь уровня потребления основных витаминов-антиоксидантов и риска возникновения РА не подтверждена. Имеющиеся данные о роли витаминов-антиоксидантов в развитии РА противоречивы. Возможно, достаточное потребление витаминов не оказывает самостоятельного защитного действия в отношении развития РА, но является маркером более здорового образа жизни, при котором уменьшается вероятность многих заболеваний, в том числе аутоиммунных.

Ключевые слова: витамины; антиоксиданты; ревматоидный артрит; этиология; риск.

Контакты: Жанна Владимировна Максимова; jannamd@yandex.ru

Для ссылки: Максимова ЖВ, Максимов ДМ. Роль витаминов-антиоксидантов в этиологии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(1):56–61.

The role of antioxidant vitamins in the etiology of rheumatoid arthritis

Maximova Zh.V., Maximov D.M.

Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia
3, Repin St., Yekaterinburg 620028

There is evidence that insufficient intake of antioxidants may increase the risk of autoimmune inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis (RA). Also, lower plasma concentrations of antioxidant vitamins can be a sign of their heavy expenditure to suppress inflammatory processes in the preclinical stage of RA.

This article provides an overview of modern studies that have assessed a relationship between the incidence of RA and serum levels or dietary intake of vitamins A, E, C and beta-carotene. Case-control studies have revealed that α -tocopherol and β -cryptoxanthin have a protective effect and their high plasma levels are associated with the decreased incidence of RA. An inverse relationship has been also found between the dietary intake of carotenoids and vitamin C and the risk of RA. At the same time, larger prospective cohort studies have failed to confirm the relationship between the levels of consumption of the major antioxidant vitamins and the risk of RA. The currently available data on the role of antioxidant vitamins in the development of RA remains controversial. Conceivably, sufficient intake of the vitamins has no self-protective activity against RA, but serves as a marker for a healthier lifestyle that lowers the risk of many diseases, including autoimmune disorders.

Keywords: vitamins; antioxidants; rheumatoid arthritis; etiology; risk.

Contact: Zhanna Vladimirovna Maksimova; jannamd@yandex.ru

For reference: Maximova ZhV, Maximov DM. The role of antioxidant vitamins in the etiology of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):56–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-56-61>

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых воспалительных заболеваний суставов, его распространенность в общей популяции составляет 1%. Этиология РА неизвестна, но предполагается иммунологическая природа заболевания с участием генетических, гормональных и внешних факторов риска, например курения. В патогенезе РА основную роль играет хроническое синовиальное воспаление, в развитии которого участвуют свободные радикалы. Подтверждением оксидативной природы воспаления при

РА служит обнаружение свободных радикалов в синовиальной жидкости [1] и плазме пациентов [2]. В литературе неоднократно высказывались предположения о роли активных форм кислорода в этиологии хронических воспалительных заболеваний, в том числе РА [3–5].

Известно, что витамины-антиоксиданты защищают ткани от повреждения свободными радикалами [1, 6, 7] и подавляют активность цитокинов, например фактора некроза опухоли α [8] — одного из основных воспалительных

медиаторов при РА. В экспериментах на мышах было показано, что добавление в пищу антиоксидантов (бета-каротин, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота и селен) снижает продукцию аутоантител и повышает общую выживаемость [9, 10]. Также установлено, что присутствие в рационе витамина Е влияет на регуляцию уровня воспалительных цитокинов и приводит к отсрочке начала аутоиммунной реакции у мышей модели MRL/lpr [11].

Учитывая отчетливое противовоспалительное действие антиоксидантов, ученые неоднократно предпринимали попытки уточнить их роль в развитии хронических воспалительных заболеваний суставов. Например, исследователями из Манчестерского университета был выполнен систематический обзор научных работ, посвященных изучению эффекта различных компонентов диеты на развитие РА [12]. Авторы анализировали исследования с группами сравнения, в которых оценивался рацион питания или уровень биологических маркеров до дебюта РА. В обзор были включены 14 сообщений и получены доказательства протективного действия более высокого потребления оливкового масла, жирных сортов рыбы, фруктов, овощей и бета-криптоксантина. Низкие концентрации антиоксидантов ассоциировались с повышенным риском РА в трех исследованиях. Однако вследствие гетерогенности дизайна исследований объединить их результаты не представлялось возможным. Авторы заключили, что, хотя и существуют доказательства роли диеты в этиологии РА, однако они неубедительны вследствие малого числа исследований и неоднородности их дизайна.

В финском исследовании случай-контроль пациенты с РА имели более низкий уровень антиоксидантов в крови по сравнению со здоровыми (контроль) [13]. Также была выявлена статистически значимая ассоциация между вероятностью появления РА и низким антиоксидантным индексом (рассчитывался как произведение молярной концентрации альфа-токоферола, бета-каротина и селена; $r=0,03$; $OR^1=8,3$; 95% ДИ² 1,0–71,0). В аналогичном исследовании, проведенном в Мэриленде (США), в сыворотках пациентов с РА, которые были взяты до начала болезни, определялись более низкие концентрации альфа-токоферола, бета-каротина и ретинола, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту, полу и расе [14]. Пониженный антиоксидантный статус, выявляемый до диагностики РА, свидетельствует о том, что оксидативное повреждение может предшествовать появлению симптомов заболевания.

Патогенетические механизмы снижения концентрации сывороточных антиоксидантов в доклиническую стадию РА окончательно не выяснены. Возможно, это связано с расходом антиоксидантов на подавление воспалительных продуктов либо с их пониженным потреблением, всасыванием или транспортом, что повышает потенциал оксидативного повреждения. Последовательность этих событий требует дальнейшего изучения.

В проспективном исследовании здоровья женщин в постменопаузе (США) продемонстрировано, что более высокое потребление таких антиоксидантов, как цинк и бета-криптоксантин, ассоциируется с более низким риском развития РА [15]. На основании данных популяционных исследований: исследования заболеваемости артритом в Норфолке, Англия (Norfolk Arthritis Registry), и Европейского про-

спективного исследования по изучению роли питания в развитии онкологических заболеваний (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC) D.J. Pattison и соавт. [16] изучили особенности 7-дневной диеты у 88 пациентов с недавно развившимся воспалительным полиартритом в сравнении с группой контроля ($n=176$), сопоставимой по возрасту и полу. Было обнаружено, что в группе с недавно диагностированным артритом уровень потребления каротиноидов был ниже: бета-криптоксантина — на 40% и зеаксантина — на 20%. Также было выявлено, что по сравнению с контролем в рационе этих пациентов до начала заболевания было существенно меньше фруктов и витамина С [17].

Иные результаты были получены датскими учеными, которые оценивали ассоциацию между различными факторами питания и риском развития РА в крупном проспективном когортном исследовании ($n=57\,053$) [18]. Информация об особенностях питания была получена посредством детального разработанного опросника. Средний период наблюдения составил 5,3 года, на протяжении которых было диагностировано 69 случаев РА. Для оценки влияния диеты и факторов образа жизни проводился регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантной модели было продемонстрировано, что повышение потребления жирной рыбы на 30 г в день ассоциируется с 49% снижением риска РА ($p=0,06$), тогда как связи между другими особенностями питания (употребление фруктов, кофе, длинноцепочных жирных кислот, оливкового масла, витаминов А, Е, С, D, цинка, селена, железа и мяса) и возникновением РА не выявлено. При этом авторы подчеркивают, что отсутствие ассоциации с диетическими факторами могло быть связано с малым числом пациентов, у которых развился РА, и коротким периодом наблюдения.

Аналогичные результаты были получены учеными из Бостона, которые определяли и подтверждали случаи заболевания РА и системной красной волчанкой у 184 643 американских женщин, наблюдавшихся в рамках исследований по изучению здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study и Nurses' Health Study II) на протяжении 1980–2004 гг. [19]. Отдельно анализировали поступление из пищи и добавок витаминов А, С, Е, альфа-каротина, бета-каротина, бета-криптоксантина, ликопина, лютеина и зеаксантина. Общий антиоксидантный эффект пищи определяли по железо-восстановительной способности плазмы, которую оценивали с помощью нового количественного метода, основанного на способности антиоксидантов переводить трехвалентное железо в двухвалентное. Для установления связи между потреблением каждого нутриента и случаем заболевания использовали модели пропорциональных рисков Кокса с поправками на возраст и конфаундеры (вмешивающиеся переменные — курение, употребление алкоголя, физическая активность). Авторы идентифицировали 787 случаев РА. Однако в этой достаточно большой когорте женщин им не удалось подтвердить ассоциацию между потреблением антиоксидантов и риском развития РА. Авторы указали на потенциальные ограничения исследования, в частности, связанные с особенностями обсервационного дизайна, включением только женщин, использованием достаточно субъективных данных, полученных из сообщений пациентов, низкой корреляцией между потреблением антиоксидантов и их уровнем в плазме. Авторы также отметили недостаточную мощность исследования для обнаружения незна-

¹ОР — относительный риск.

²ДИ — доверительный интервал.

чительного эффекта потребления антиоксидантов и подчеркнули, что полученные результаты не исключают того, что существенный дефицит одного или более из этих антиоксидантов вносит вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний. В исследовании также показано, что многие другие факторы, помимо потребления с пищей (в частности, генетические различия в абсорбции и гомеостатических механизмах, воздействие окружающей среды), могут оказывать влияние на индивидуальные вариации в плазменных уровнях антиоксидантов и оксидативного стресса [20].

Витамин Е

Витамин Е (альфа-токоферол) является основным жирорастворимым антиоксидантом, обнаруженным в биологических мембранах. Липиды являются важными компонентами нормальной синовиальной жидкости и могут претерпевать изменения при РА [21]. Установлено, что концентрация альфа-токоферола в синовиальной жидкости у пациентов с воспалительными артритам значительно ниже, чем у здоровых, что может быть следствием усиленного потребления этого антиоксиданта воспаленным суставом [22]. В ряде исследований показано, что у больных РА и детей с ювенильным хроническим артритом сывороточный уровень витамина Е ниже, чем у здоровых [23, 24]. Обсервационные случаи-контроль и когортные исследования позволяют предположить обратную зависимость между потреблением витамина Е и риском развития РА.

Протективная роль альфа-токоферола изучалась Национальным институтом общественного здоровья Хельсинки в гнездом исследовании случаев-контроль у 18 709 взрослых мужчин и женщин, которые исходно не страдали РА. За 16 лет наблюдения РА развился у 122 из них. На каждый случай заболевания были подобраны 3 контроля, сопоставимых по полу, возрасту и месту проживания. У всех исследовалась концентрация альфа-токоферола в образцах, собранных при первоначальном визите. На протяжении первых 10 лет наблюдения ОР развития РА при наиболее высоком уровне витамина Е по сравнению с самым низким уровнем составил 0,44 (95% ДИ 0,19–0,99). Однако подобная ассоциация не обнаружена при последующем наблюдении. Таким образом, авторы пришли к заключению, что низкий уровень альфа-токоферола может быть фактором риска развития РА [25].

Похожее исследование случаев-контроль проводилось отделом эпидемиологии и школой гигиены и общественного здоровья Университета Джонса Хопкинса (США). После получения образцов крови участников наблюдали на протяжении 15 лет и фиксировали случаи вновь развившегося РА. На каждый случай заболевания подбирали 4 контроля в соответствии с расой, полом и возрастом. Во всех случаях определяли уровень альфа-токоферола в хранимых с начала исследования образцах. Выяснилось, что у пациентов с РА была более низкая концентрация витамина Е в сыворотке крови по сравнению с таковой в контрольной группе. Сделано заключение, что низкий антиоксидантный статус, связанный, в частности, с дефицитом витамина Е, является фактором риска развития РА [14].

Американские ученые из клиники Мейо в Рочестере оценивали ассоциацию витамина Е с риском появления РА в проспективном когортном исследовании 29 368 женщин в возрасте 55–69 лет. На протяжении 11 лет диагноз РА был установлен в 152 случаях. Анализ результатов показал, что

более высокое потребление витамина Е в качестве пищевой добавки имеет обратно пропорциональную ассоциацию с развитием РА (ОР 0,72; 95% ДИ 0,47–1,12; $p=0,06$). Авторы заключили, что дополнительный прием антиоксидантных микронутриентов, в частности витамина Е, может защищать от развития РА [15].

Вместе с тем в крупном датском когортном исследовании не выявлено ассоциации между потреблением витамина Е и заболеваемостью РА [18]. Авторы в течение 5 лет наблюдали когорту из 57 053 лиц, при этом РА развился у 69 из них. Отношение уровня заболеваемости (IRR) РА при более высоком потреблении витамина Е составило 0,99 (95% ДИ 0,92–1,06; $p=0,72$). При этом авторы отметили ограничения исследования, связанные с коротким периодом наблюдения и небольшим числом пациентов с РА, что не позволило им сделать однозначное заключение о незначимой роли диетического фактора в развитии этого заболевания.

Аналогичные результаты получены в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (Women's Health Study), предпринятом американскими авторами E.W. Karlson и соавт. [26]. Исследование проводилось с 1992 по 2004 г. для оценки пользы и риска низких доз аспирина и витамина Е 600 МЕ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и рака среди 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, работающих в здравоохранении и проживающих на всей территории США. За время наблюдения РА развился в 106 случаях (в 50 — в группе витамина Е и в 56 — в группе плацебо). Ревматоидный фактор был обнаружен у 64 (60%) пациенток с РА и отсутствовал у 42 (40%). Не выявлено значимой ассоциации между витамином Е и риском развития РА (ОР 0,89; 95% ДИ 0,61–1,31), а также убедительного снижения риска как серопозитивного (ОР 0,64; 95% ДИ 0,39–1,06), так и серонегативного РА (ОР 1,47; 95% ДИ 0,79–2,72). Таким образом, прием препаратов витамина Е не сопровождается снижением риска РА у женщин. Авторы указывают на ограничение исследования, связанное с относительно малым числом случаев РА, что, возможно, уменьшило его мощность в обнаружении умеренного снижения риска развития заболевания.

Таким образом, с одной стороны, в исследованиях случаев-контроль продемонстрировано, что больные РА имеют более низкую, чем здоровые, сывороточную концентрацию альфа-токоферола, что косвенно может указывать на связь между витамином Е и риском развития РА. С другой стороны, в когортных исследованиях и рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых изучалось влияние уровня потребления альфа-токоферола с пищей или в виде добавки на риск развития РА, получены противоречивые результаты, не позволяющие сделать убедительный вывод о защитной роли этого витамина.

Витамин А

Предполагается, что роль витамина А в предотвращении развития аутоиммунных заболеваний может быть связана с участием альфа-рецепторов ретиноевой кислоты в регуляции дифференциации Т-клеток [27]. В исследовании было показано, что все трансформы витамина А и другие агонисты альфа-рецепторов ретиноевой кислоты ингибируют образование провоспалительных Т-хелперов (интерлейкин-17-продуцирующих клеток) и способствуют продукции противовоспалительных Т-регуляторных клеток.

Финские исследователи выявили более низкий уровень сывороточного витамина А ($2,0 \pm 0,7$ мкмоль/л; $p < 0,05$) у больных РА по сравнению с контрольной группой здоровых ($2,3 \pm 0,6$ мкмоль/л), что косвенно может свидетельствовать о его роли в развитии этого заболевания [23]. В исследовании американских авторов в сыворотке пациентов с РА ($n=21$) до развития заболевания также наблюдалась более низкая концентрация ретинола, чем у здоровых ($56,2 \pm 14,1$ против $60,5 \pm 11,3$ мкг/дл; разница средних — $4,3$ мкг/дл; 95% ДИ $-10,0-1,4$), хотя различия и не достигли статистической значимости [14]. В более крупном американском когортном исследовании, в котором наблюдали 184 643 женщин на протяжении 24 лет, проанализировано 787 случаев РА, при этом не выявлено ассоциации между уровнем потребления витамина А и риском развития заболевания [19]. Так, в группе наибольшего потребления витамина А совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ $0,8-1,3$). Датским ученым также не удалось подтвердить подобную ассоциацию в проспективном когортном исследовании: IRR РА при употреблении витамина А составило 1,00 (95% ДИ $1,00-1,00$; $p=0,79$) [18].

Таким образом, несмотря на выявление более низкой концентрации витамина А у больных РА по сравнению со здоровыми, результаты когортных исследований указывают на отсутствие ассоциации между уровнем потребления витамина А и риском развития РА.

Витамин С

Взаимосвязь уровня потребления витамина С с развитием воспалительного полиартрита изучалась британскими учеными в проспективном гнездовом исследовании случай-контроль (25 633 участников 45–74 лет) [17]. Особенности питания всех испытуемых оценивались при включении в исследование с помощью 7-дневного пищевого дневника; таким образом, диета анализировалась до появления первых симптомов новых случаев артрита. За 8 лет наблюдения воспалительный полиартрит развился в 73 случаях. Средний период между оценкой питания и первыми симптомами заболевания составил 2,1 года. На каждый случай заболевания было подобрано 2 сопоставимых по возрасту и полу контроля. Особенности питания пациентов с полиартритом сравнивали с таковыми в контрольной группе. Анализ результатов показал, что более низкое потребление фруктов, овощей и витамина С ассоциируется с повышенным риском развития воспалительного полиартрита. У лиц с наименьшим уровнем потребления витамина С ($<55,7$ мг/сут) по сравнению с группой наибольшего потребления ($>94,9$ мг/сут) шансы заболеть полиартритом повышались более чем в 3 раза (скорректированное ОШ³ 3,3; 95% ДИ $1,4-7,9$). 21% пациентов с полиартритом и 7% здоровых употребляли <40 мг/сут витамина С. Было показано, что уровень потребления витамина С <40 мг/сут сопровождался примерно четырехкратным повышением риска развития полиартрита по сравнению с уровнем потребления >40 мг/сут (ОШ 3,9; 95% ДИ $1,5-9,7$). Таким образом, в рационе пациентов с воспалительным полиартритом было меньше фруктов, овощей и витамина С по сравнению с контрольной группой, что позволило сделать вывод о роли последнего в развитии заболевания.

Аналогичные выводы были получены в американском проспективном исследовании, в котором взаимосвязь потребления антиоксидантных микронутриентов, в том числе витамина С, с риском возникновения РА изучалась у 29 368 женщин 55–69 лет. Диета оценивалась с помощью полуконтрольного опросника. Женщины также сообщали о приеме поливитаминов и пищевых добавок, содержащих только витамин С, с указанием их торговых названий, частоты использования и доз. В результате обработки полученных данных с учетом других факторов риска (возраст, семейное положение, общая калорийность питания, курение, возраст начала менопаузы, использование заместительной гормональной терапии, употребление кофе без кофеина и чая) была выявлена обратно пропорциональная ассоциация между потреблением витамина С (общего, с продуктами питания и пищевыми добавками) и риском развития РА. Так, на фоне регулярного ежедневного приема ≥ 159 мг витамина С в пищевой добавке отмечалось, хотя и незначительное, но снижение числа случаев РА (ОР 0,70; 95% ДИ $0,45-1,09$; $p=0,08$) [15].

В то же время в датском когортном исследовании ($n=57\,053$, период наблюдения — 5,3 года, 69 случаев РА), описанном выше, влияние витамина С на развитие РА не продемонстрировано: IRR РА при более высоком потреблении витамина С составило 1,00 (95% ДИ $1,00-1,00$; $p=0,83$) [18]. Также и в другом более крупном американском проспективном исследовании (Nurses' Health Study and Nurses' Health Study II), в котором наблюдали когорту медицинских сестер ($n=184\,643$, период наблюдения — 24 года, 787 случаев РА), не обнаружено ассоциации между потреблением витамина С и риском развития РА: в группе наибольшего потребления витамина С совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ $0,8-1,3$) [19].

Таким образом, хотя результаты исследования случай-контроль позволяют предположить защитную роль витамина С в развитии РА, данные, полученные в более крупных когортных исследованиях, этого не подтверждают.

Бета-каротин

В литературе имеются противоречивые сведения о роли каротиноидов в развитии РА. Например, американские авторы представили результаты исследования случай-контроль ($n=20\,305$). У всех участников при включении в исследование брали кровь. Период наблюдения составил 15 лет, на протяжении которых РА развился в 21 случае. Группа контроля, сопоставимая по расе, полу и возрасту, состояла из 84 лиц. В образцах крови у лиц основной и контрольной групп определяли уровни каротина, ретинола и токоферола. Анализ результатов показал, что у пациентов с РА концентрация бета-каротина была статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($16,6$ против $23,4$ мкг/дл; 95% ДИ от $-13,1$, до $-0,6$). Это позволило авторам сделать вывод о том, что низкий антиоксидантный статус, связанный с дефицитом бета-каротина, является фактором риска РА [14].

Ассоциация уровня каротиноидов с риском развития РА оценивалась в крупном проспективном когортном исследовании 29 368 женщин 55–69 лет. Использовали пищевой полуконтрольный вопросник, уточняющий размер порций и частоту употребления различных продуктов, а также прием пищевых добавок и витаминов. На протяжении 11 лет РА зарегистрирован в 152 случаях. Было выявлено, что лица с более высоким уровнем потребления бета-криптоксантина

³ОШ — отношение шансов.

ОБЗОРЫ

(>86,9 мкг/дл) имели меньший риск развития РА (ОР 0,59; 95% ДИ 0,39–0,90; $p=0,01$). При этом связи между общим или раздельным (альфа- или бета-каротин, лекопин или лютеин/зеаксантин) потреблением каротиноидов и риском развития РА не обнаружено [15]. Отсутствие ассоциации с другими каротиноидами могло быть вызвано методологическими причинами, в частности ошибочной оценкой уровня потребления каротиноидов, неполными данными об их содержании в некоторых продуктах или недостаточной статистической мощностью исследования. Кроме того, механизмы действия различных каротиноидов могли отличаться; в частности, влияние бета-криптоксантина на некоторые маркеры воспалительной активности может быть более выраженным, чем других каротиноидов [28]. D.J. Pattison и соавт. [17] обнаружили, что более высокое потребление фруктов, а не овощей предотвращает развитие воспалительного полиартрита, что также согласуется с отличительной ролью бета-криптоксантина. Эти же авторы показали, что ожирение ассоциируется с повышенным риском развития воспалительного полиартрита и РА [29], в то же время исследования последних лет обнаружили негативную связь ожирения с сывороточной концентрацией бета-криптоксантина и положительную — с уровнем С-реактивного протеина [30].

Гипотеза о влиянии каротиноидов на снижение риска развития воспалительного полиартрита изучалась в проспективном исследовании заболеваемости раком. Более 25 тыс. участников при включении в исследование заполняли 7-дневный пищевой дневник и в дальнейшем наблюдались с целью идентификации новых случаев воспалительного полиартрита, критерием которого являлся синовит с поражением двух групп суставов. Данные из пищевых дневников о потреблении каротиноидов были подвергнуты гнездовому анализу случай-контроль для сравнения основной ($n=88$) и контрольной ($n=176$) групп, сопоставимых по полу и возрасту. Было выяснено, что средний уровень ежедневного потребления бета-криптоксантина на 40% ниже у лиц с вос-

палительным полиартритом по сравнению с таковым в контроле (87,0 против 139,9 мкг; $p=0,02$). Лица с наибольшим уровнем потребления бета-криптоксантина (>365 мкг) имели меньший риск воспалительного полиартрита по сравнению с теми, у кого уровень потребления составил <56 мкг (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,20–0,88; $p=0,02$). Авторы заключили, что умеренное увеличение потребления бета-криптоксантина, эквивалентное 1 стакану свежевыжатого апельсинового сока в день, ассоциируется со снижением риска развития воспалительных заболеваний, в частности РА [16].

Однако в уже упоминавшемся более крупном исследовании здоровья медицинских сестер ($n=184\,643$) при анализе 787 случаев РА не обнаружено ассоциации между потреблением каротиноидов и риском развития этого заболевания [19]. Так, в группе наибольшего потребления бета-каротина (7,806 мг/сут) совокупный ОР составил 1,0 (95% ДИ 0,6–1,7).

Таким образом, с одной стороны, в исследованиях случай-контроль получены данные о более низкой концентрации бета-каротина у больных РА по сравнению со здоровыми и об обратной ассоциации высокого потребления одного из каротиноидов (бета-криптоксантина) с риском развития РА, с другой — в более крупном когортном исследовании данная взаимосвязь не подтверждена.

Выводы

Имеющиеся данные о роли витаминов-антиоксидантов в развитии РА остаются противоречивыми. Защитное влияние витаминов выявляется в некоторых исследованиях случай-контроль, но не подтверждается в крупных проспективных когортных исследованиях. Возможно, достаточное потребление витаминов не оказывает самостоятельного защитного действия в отношении развития РА, но является маркером более здорового образа жизни, при котором уменьшается вероятность многих заболеваний, в том числе аутоиммунных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Winyard PG, Tatzber F, Esterbauer H, et al. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993 Sep;52(9):677–80.
2. Selley ML, Bourne DJ, Bartlett MR, et al. Occurrence of (E)-4-hydroxy-2-nonenal in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):481–4.
3. Kovacic P, Jacintho JD. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases from endogenous and exogenous agents: unifying theme of oxidative stress. *Mini Rev Med Chem*. 2003 Sep;3(6):568–75.
4. Parke AL, Parke DV, Jones FA. Diet and nutrition in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *J Clin Biochem Nutr*. 1996;20(1):1–26.
5. Parke DV, Parke AL. Chemical-induced inflammation and inflammatory diseases. *Int J Occup Med Environ Health*. 1996;9(3):211–7.
6. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 22;344(12):907–16.
7. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol*. 1988 Jan;7(1):7–13.
8. Sato M, Miyazaki T, Nagaya T, et al. Antioxidants inhibit tumor necrosis factor- α mediated stimulation of interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, and collagenase expression in cultured human synovial cells. *J Rheumatol*. 1996 Mar;23(3):432–8.
9. Weimann BJ, Weiser H. Effects of antioxidant vitamins C, E, and beta-carotene on immune functions in MRL/lpr mice and rats. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 Sep 30;669:390–2.
10. Weimann BJ, Hermann D. Inhibition of autoimmune deterioration in MRL/lpr mice by vitamin E. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999 Jul;69(4):255–61.
11. Venkatraman JT, Chu WC. Effects of dietary omega3 and omega6 lipids and vitamin E on proliferative response, lymphoid cell subsets, production of cytokines by spleen cells, and splenic protein levels for cytokines and oncogenes in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Nutr Biochem*. 1999 Oct;10(10):582–97.
12. Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1310–9.
13. Heliovaara M, Knekt P, Aho K, et al. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jan;53(1):51–3.
14. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, et al. Serum concentrations of alpha tocopherol, beta carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1997 May;56(5):323–5.
15. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, et al. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol*. 2003 Feb 15;157(4):345–54.
16. Pattison DJ, Symmons DP, Lunt M, et al. Dietary beta-cryptoxanthin and inflammatory polyarthritis: results from a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Aug;82(2):451–5.

О Б З О Р Ы

17. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jul; 63(7):843-7.
18. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, et al. Diet and Risk of Rheumatoid Arthritis in a Prospective Cohort. *J Rheumatol.* 2005 Jul; 32(7):1249-52.
19. Costenbader KH, Kang JH, Karlson EW. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 15;172(2): 205-16. doi: 10.1093/aje/kwq089. Epub 2010 Jun 9.
20. Hunter DJ. Biochemical indicators of dietary intake. In: Willett WC, editor. *Nutritional Epidemiology.* 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1998. P. 174-243.
21. Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, et al. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Nov;34(11):2144-53. Epub 2007 Oct 1.
22. Kiziltunc A, Cogalgil S, Cerrahoglu L. Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(6):441-5.
23. Honkanen V, Konttinen YT, Mussalo-Rauhamaa H. Vitamins A and E, retinol binding protein and zinc in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1989 Sep-Oct;7(5):465-9.
24. Honkanen VE, Pelkonen P, Konttinen YT, et al. Serum cholesterol and vitamins A and E in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990 Mar-Apr;8(2):187-91.
25. Knekt P, Heliövaara M, Aho K, et al. Serum selenium, serum alpha-tocopherol, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 2000 Jul;11(4):402-5.
26. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, et al. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: the Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1589-95. doi: 10.1002/art.24194.
27. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1013-20. Epub 2007 Oct 19.
28. Kritchevsky SB, Bush AJ, Pahor M, et al. Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol.* 2000 Dec 1;152(11):1065-71.
29. Symmons DP, Bankhead CR, Harrison BJ, et al. Blood transfusion, smoking and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis Results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum.* 1997 Nov;40(11):1955-61.
30. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003 Jul-Sep;4(3):259-66.

Поступила 11.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита

Аникин С.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, поражающих преимущественно лиц старших возрастных групп. Для лечения ОА применяют комбинированную терапию с использованием фармакологических и нефармакологических методов, включая препараты гиалуроновой кислоты. Гиаланы представляют собой высокомолекулярные (ВМ) производные гиалуроновой кислоты (ГНК). Применение гиаланов сопровождается уменьшением боли, скованности и улучшением функциональной активности. Их эффективность сопоставима с таковой низкомолекулярных препаратов ГНК. Внутрисуставное введение ВМ производных ГНК является безопасным и эффективным методом лечения ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; гиалуроновая кислота; высокомолекулярные препараты гиалуроновой кислоты.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Аникин С.Г. Применение высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2017;11(1):62–65.

The use of highmolecular-weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis

Anikin S.G.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Osteoarthritis (OA) is one of the most common diseases of the musculoskeletal system, affecting mainly people of old age. The management of OA requires combined therapy using pharmaceutical and nonpharmacological modalities, including hyaluronic acid (HA). Hylans are highmolecular-weight (HMW) HA derivatives. The use of hylans results in reducing pain and stiffness and in improving functional activity. Their efficacy is comparable with that of lowmolecular-weight HA. Intraarticular injection of HMW HA derivatives is safe and effective for treating OA.

Keywords: osteoarthritis; treatment; hyaluronic acid; highmolecular-weight hyaluronic acid.

Contact: Sergey Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Anikin SG. The use of highmolecular-weight hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):62–65.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-62-65>

Остеоартрит (ОА) – заболевание суставов, которое характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроразрушениями, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая противовоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеоцитов [1]. Первичный ОА является одним из самых распространенных заболеваний скелетно-мышечной системы, поражающих преимущественно лиц старших возрастных групп. У пациентов моложе 45 лет его частота составляет 3–5%, 45–64 лет – 30%, старше 65 лет – 60–70% [2]. По результатам эпидемиологического исследования [3], в России распространенность ОА может достигать 13%, что почти в 5 раз превышает данные официальной статистики Минздрава России. Высокая распространенность, хронический прогрессирующий характер, необходимость эндопротезирования в исходе заболевания, а при невозможности проведения хирургического лечения дальнейшее нарастание функциональной недостаточности и ухудшение качества жизни

определяют высокую клиническую и социально-экономическую значимость ОА.

В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало алгоритм ведения пациентов с ОА коленных суставов, в котором предлагаются пошаговые рекомендации в зависимости от эффективности и переносимости проводимой терапии. В 2016 г. появились рекомендации, пересмотренные с учетом новых данных [4]. Согласно этим рекомендациям, фармакологическая терапия ОА должна начинаться с использования локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкозамина/хондроитина сульфата. Возможно применение коротких курсов парацетамола при незначительной и умеренной боли. При неэффективности проводимой терапии переходят ко второму шагу, который, помимо пероральных форм НПВП, включает и препараты гиалуроновой кислоты (ГНК).

ГНК представляет собой крупные полисахаридные молекулы, состоящие из остатков D-глюкуроновой кислоты и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных поочередно β-1,4-

и β -1,3-гликозидными связями. Среди препаратов ГНК следует выделить гиаланы, которые относятся к высокомолекулярным препаратам (ВМ) ГНК и являются модифицированной формой ГНК с поперечными сшивками молекулы, что позволяет получить более крупные и стабильные молекулярные структуры.

Эффективность внутрисуставной терапии ГНК

Существует множество исследований, посвященных оценке эффективности ГНК при ОА, в большинстве из которых показан значимый клинический эффект терапии: уменьшение боли, скованности, улучшение функциональных показателей и качества жизни [5]. В рекомендациях OARSI [6] отмечалось умеренное влияние ГНК на боль: сила эффекта — от 0,37 (0,28–0,46) до 0,46 (0,28–0,65) и функциональную недостаточность: сила эффекта — от 0,33 (0,22–0,43) до 0,31 (0,11–0,51).

В литературе представлены единичные метаанализы, в которых отдельно оценивалась эффективность ВМ ГНК в терапии ОА. М. Espallargues и J.M. Pons [7] выполнили систематический обзор с использованием методов метаанализа. Было выявлено, что внутрисуставные (в/с) инъекции ВМ ГНК уменьшают боль и улучшают функцию сустава. Сравнение инъекций ВМ ГНК и плацебо (4 РКИ, $n=386$) показало, что однократное введение ВМ ГНК оказывало значимо большее влияние на боль (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и улучшение функции сустава на протяжении 3–6 мес наблюдения. Авторы не выявили преимуществ инъекций ВМ ГНК перед НПВП и другой стандартной терапией ОА (3 РКИ, $n=407$). В исследованиях, не имевших контрольной группы ($n=781$), улучшение симптомов наблюдалось у 40% лиц, 70% пациентов не нуждались в эндопротезировании спустя 1–2 года наблюдения.

В некоторых работах не выявлено значимого симптоматического эффекта ВМ ГНК. S.K. Rai и соавт. [8] отметили, что в/с инъекции ВМ ГНК уменьшали боль в суставе, но их эффект был сопоставим с таковым в группе контроля. Стремясь уменьшить степень гетерогенности, авторы включили в метаанализ всего 2 исследования (269 коленных суставов). Эффективность ГНК оценивали по уменьшению боли в коленном суставе в положении стоя. В целом среднее различие между ВМ ГНК и плацебо (физиологический раствор) составило 2,92 ($p=0,13$). При анализе эффекта на неделе 26/52 также получены незначимые различия: 12,96 ($p=0,13$).

Несоответствие результатов некоторых исследований может быть связано с рядом факторов, способных существенно повлиять на окончательные выводы. В 2013 г. в Барселоне проходил международный симпозиум, на котором рассматривались вопросы в/с терапии ОА [9]. Были сформулированы следующие рекомендации по применению в/с инъекций ГНК и оценке эффективности этой терапии в сравнении с другими методами: 1) необходимо объединять данные, полученные как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), так и из регистров, поскольку ОА является хроническим заболеванием и непродолжительные РКИ не всегда полностью отражают все его аспекты; 2) следует опираться на исследования с высоким уровнем доказательности, особенно при оценке нежелательных явлений (НЯ); 3) при сравнении разных методов лечения нужно использовать общее значение порога эффективности; 4) принципиальную роль играет оценка структурного прогрессирования

заболевания и необходимости хирургического лечения, эндопротезирования сустава; 5) важно учитывать, что в отдельных случаях вещество, используемое в качестве плацебо, может оказывать некоторое воздействие; например, физиологический раствор может в определенной степени изменять состав среды в месте введения, при этом сами инъекции должны проводиться таким образом, чтобы пациент не видел вводимого препарата; 6) больные с разными фенотипами ОА могут по-разному реагировать на лечение; 7) оценка комплаентности и НЯ при длительной терапии имеет важное значение для клинической практики.

Как было отмечено A. Migliore и соавт. [9], использование в исследовании данных крупных баз, реестров позволяет существенно повышать качество исследования. R.J. Petrella и C. Wakeford [10] применяли данные одной из крупнейших баз учета первичной медицинской помощи в Канаде (Southwestern Ontario database). Всего было выделено 1263 пациента с ОА коленных суставов, получивших 2 и более последовательных курса ВМ ГНК. Терапия другими препаратами, предназначенными для лечения ОА, не проводилась. Группу сравнения составили 3318 сопоставимых по основным параметрам пациентов, не получавших в/с инъекции. Эффективность терапии определяли по ВАШ (10 пунктов) для оценки боли в покое и с помощью теста 6-минутной ходьбы (6-МТ), функциональную активность — также с помощью 6-МТ. После 2 курсов терапии ВМ ГНК средний показатель боли по ВАШ снизился на $3,66 \pm 1,78$ пункта (с $7,82 \pm 1,27$ до $4,16 \pm 1,51$) и значимо отличался от показателя в группе сравнения ($3,12 \pm 2,03$; $p < 0,012$). Среднее значение боли по ВАШ после 6-МТ к окончанию исследования уменьшилось на $5,56 \pm 1,74$ пункта (с $9,58 \pm 0,4$ до $4,02 \pm 1,67$). Этот результат также был значимо больше, чем в группе контроля ($\Delta 2,99 \pm 1,85$; $p < 0,001$ при сравнении групп). Проходимая дистанция в тесте 6-МТ увеличилась в среднем на 115 м и была значимо больше, чем в группе сравнения ($\Delta 91$ м; $p < 0,001$ при сравнении групп).

R.R. Bannuru и соавт. [11] в сетевом метаанализе сравнивали эффективность разных препаратов в терапии первичного ОА коленных суставов. Показателями эффективности были уменьшение боли, скованности и улучшение функциональной активности к 3-му месяцу лечения. В анализ было включено 137 исследований ($n=33\,243$). Проводилось сравнение НПВП (ацетаминофен, диклофенак, ибупрофен, напроксен, целекоксиб), глюкокортикоидов (ГК, в/с инъекции), ГНК (в/с, плацебо *per os* и в виде в/с инъекций). Результаты анализа показали, что все препараты значимо превосходили плацебо по анальгетическому эффекту. Сила эффекта достигала от 0,18 (95% ДИ 0,04–0,33) для ацетаминофена и до 0,63 (95% ДИ 0,39–0,88) для большинства других препаратов, включая ГНК. При этом ГНК и другие препараты значимо превосходили ацетаминофен по всем показателям. Также было отмечено, что в/с введение препаратов оказывало больший эффект по сравнению с терапией *per os*. Большинство препаратов по эффективности значимо не отличались друг от друга в отношении влияния на функциональную недостаточность и скованность. В определенной степени это было связано с небольшим числом исследований, в которых оценивались эти показатели. Тем не менее все исследуемые препараты, за исключением в/с инъекций ГК, значимо повышали функциональную активность пациентов

по сравнению с плацебо. Эффективность в/с введения ГНК была значимо выше по сравнению с плацебо. В/с введение ГНК по сравнению с в/с инъекциями плацебо также более выраженно уменьшало скованность в суставе.

Соблюдение правил в/с введения ГНК повышает эффективность терапии и снижает риск развития НЯ. Согласно рекомендациям, при наличии жидкости в суставе ее необходимо удалить, в отдельных случаях для повышения точности инъекций желательно использовать методы визуализации. В некоторых работах показано, что наличие жидкости в суставе может приводить к значительному снижению концентрации вводимого препарата (по некоторым данным, до 67% от возможной пиковой концентрации) [12, 13]. B.S. Waddell и соавт. [14] изучали влияние наличия жидкости в суставе на эффективность и безопасность лечения при условии ее эвакуации перед введением препарата. В исследование вошли лица с ОА коленных суставов с выпотом ($n=50$). В качестве группы сравнения использовали данные пациентов ($n=50$) из сформированной ранее базы, не имевших выпота в суставе на момент инъекции. Была проведена стандартная терапия, 3 в/с введения ВМ ГНК с недельным интервалом и предварительной эвакуацией жидкости при необходимости. Для повышения точности инъекции ее выполняли под контролем флюороскопии. При анализе результатов отмечено улучшение общего значения индекса WOMAC, уменьшение боли при движении по ровной поверхности и функциональной недостаточности в каждой из групп. При этом различия между группами были статистически незначимыми на протяжении всего исследования, за исключением 14-й недели, когда отмечалось некоторое снижение эффекта, при этом лучшие показатели зарегистрированы в основной группе (с выпотом на момент включения), но к 26-й неделе они снова становились сопоставимыми ($p<0,05$). Авторы также установили, что на протяжении 6 нед жидкость в суставе может сохраняться, но это не оказывает существенного влияния на эффективность и безопасность терапии при условии удаления жидкости перед каждым введением препарата при необходимости. Также в данной работе не отмечено ни одного НЯ в группах сравнения.

Следует указать, что приведенное исследование имело ретроспективный характер (группа сравнения) и было нерандомизированным, что снижает уровень его доказательности. Однако опыт проведения таких инъекций в повседневной практике подтверждает данные, полученные в этой работе.

Низкомолекулярные или высокомолекулярные препараты гиалуроновой кислоты?

С момента появления в практической медицине ВМ ГНК неоднократно поднимался вопрос, что более эффективно — ВМ или низкомолекулярные препараты (НМ) ГНК? В 2007 г. S. Reichenbach и соавт. [15] выполнили систематический обзор и метаанализ для сравнения эффективности в/с терапии ОА коленных суставов ВМ ГНК и НМ ГНК. В метаанализ вошло 13 РКИ ($n=2085$). Были включены лица в возрасте от 54 лет до 71 года с продолжительностью симптомов ОА в среднем 5 лет (4–7,7 года). Конечной точкой была боль в суставе, которая оценивалась на протяжении 6 мес при общей продолжительности исследований от 3 нед до 1 года. Авторы не выявили значи-

мых различий между ВМ ГНК и НМ ГНК, размер эффекта составлял $-0,27$ (95% ДИ от $-0,55$ до $0,01$), при этом отмечался высокий уровень гетерогенности ($I^2=88\%$; $p<0,001$). В 2 из 13 работ ($n=981$) применялся наиболее адекватный метод, при котором пациент не видел вводимый препарат. Шесть ($n=1486$) из 13 исследований были слепыми и 1 ($n=660$) — двойным слепым. При анализе в этих подгруппах различия в эффективности между НМ ГНК и ВМ ГНК также стремились к нулю, при этом гетерогенность достигала среднего уровня ($I^2=48-53\%$). При сравнении препаратов, помимо молекулярной массы, не выявлено влияния на их эффективность особенностей источника получения ГНК (птицы или бактериальный субстрат) или времени оценки после инъекции.

Поскольку в литературе к 2016 г. появились новые РКИ, Н. Zhao и соавт. [16] провели расширенный метаанализ с использованием новых данных. Кроме того, авторы отдельно проанализировали исследования, оценивающие эффективность в разные временные периоды после курса терапии, что не было учтено в предыдущем метаанализе S. Reichenbach и соавт. [15].

В исследование было включено 1290 пациентов (1332 коленных сустава), составивших группу ВМ ГНК, и 1526 пациентов (1573 коленных сустава) — группа НМ ГНК. При оценке влияния на боль авторы проанализировали 18 РКИ (2559 коленных суставов). В целом, без учета временных интервалов после инъекции, средневзвешенное различие (СВР) между группами сравнения не достигало уровня значимости и составляло $-2,67$ (95% ДИ от $-5,62$ до $0,29$). Различий также не выявлено при исключении 2 работ с однократным введением 6 мл ВМ ГНК (СВР= $-3,02$; 95% ДИ от $-6,15$ до $0,11$; $Z=1,89$; $p=0,06$) и при сравнении этих 2 исследований с результатами, полученными при использовании НМ ГНК (СВР= $1,62$; 95% ДИ от $-1,72$ до $4,97$; $Z=0,95$; $p=0,34$). При сравнении ВМ ГНК и НМ ГНК по влиянию на боль в зависимости от времени оценки оказалось, что на протяжении 1 мес и через 4–12 мес после курса терапии различия между группами также были незначимыми. Однако при оценке исходов через 2–3 мес эффект ВМ ГНК был несколько выше ($I^2=88\%$; $Z=2,29$; $p=0,02$). Для уменьшения гетерогенности авторы исключили 3 исследования с наиболее высокими показателями в пользу ВМ ГНК ($I^2=51\%$, $p=0,06$), но, тем не менее, результаты по-прежнему оставались значимыми в пользу ВМ ГНК (СВР= $-0,73$; 95% ДИ от $-1,38$ до $-0,08$; $Z=2,19$; $p=0,03$).

Таким образом, эффективность НМ ГНК и ВМ ГНК была различной в зависимости от времени, прошедшего после инъекции. В период до 1 мес авторы не выявили значимых различий между группами, однако через 2–3 мес эффект был несколько выше при использовании ВМ ГНК. При дальнейшем наблюдении в течение 4 мес и более НМ ГНК и ВМ ГНК оказывали одинаковое действие на боль.

При оценке влияния на функциональную активность оказалось, что в 4 РКИ отмечался лучший эффект ВМ ГНК, в 2 — НМ ГНК и в 14 различия не выявлены.

Итак, в настоящее время нет убедительных данных о преимуществе использования какого-либо препарата ГНК или гиалана при симптоматической терапии ОА коленных суставов. Вопрос о различии в риске НЯ также остается открытым и требует дальнейших исследований.

Нежелательные явления при использовании препаратов гиалуроновой кислоты

Локальные реакции (ЛР) после в/с введения ГНК обычно бывают слабыми и транзиторными. В единичных случаях они могут проявляться сильной болью, припухлостью и/или выпотом в суставе. А. Lussier и соавт. [17] провели ретроспективное исследование пациентов (n=336) с ОА коленных суставов, получивших терапию ВМ ГНК (1537 инъекций) в 5 канадских клиниках. ЛР возникли у 28 пациентов (32 коленных сустава), что составило 2,7% всех инъекций. Ни у одного пациента не зафиксировано системных реакций. ЛР сопровождалась болезненностью сустава, припухлостью и носили слабовыраженный и переходящий характер. Из всех НЯ только 72% рассматривались как связанные с терапией ВМ ГНК. На частоту возникновения ЛР большое влияние оказывала техника проведения инъекции: ЛР возникали в 52% случаев при медиальном доступе и слегка согнутом коленном суставе, в 2,4% — при медиальном доступе и выпрямленной конечности и в 1,5% — при латеральном доступе и выпрямленной конечности. В 69% случаев, несмотря на появление ЛР, пациенты отмечали положительный эффект терапии.

Считается, что частота ЛР несколько выше при использовании ВМ ГНК. В метаанализе S. Reichenbach и соавт. [15] оценивались ЛР после введения ГНК (болезненность, припухлость и повышение локальной температуры в период от 24 до 72 ч, а также наличие выпота). Отмечено, что в группе терапии ВМ ГНК имел место повышенный риск развития

таких реакций: любых НЯ (ОР 1,91; 95% ДИ 1,04–3,49; $I^2=28\%$, результаты 6 РКИ), ЛР (ОР 2,04; 95% ДИ 1,18–3,53; $I^2=0\%$, результаты 3 РКИ), суставного выпота (ОР 2,40; 95% ДИ 1,21–4,76; $I^2=36\%$, результаты 2 РКИ); количество пациентов, находящихся на терапии ВМ ГНК, у которых возникнет хотя бы одно НЯ, составило 14. Однако в других работах различия по такому показателю, как развитие НЯ, между НМ ГНК и ВМ ГНК не обнаружены. В метаанализе Н. Zhao и соавт. [16] при оценке риска возникновения НЯ в группе ВМ ГНК он был отмечен в 14,7% (134/909) случаев, а в группе ГНК — в 11,6% (129/1116). При сравнении риска возникновения НЯ значимых различий между группами не выявлено ($Z=1,48$; $p=0,14$).

Очень редко могут наблюдаться ЛР, сопровождающиеся выраженной болью и припухлостью сустава, напоминающие острые микрокристаллические артриты. Обычно такие ЛР возникают в первые часы после инъекции и требуют проведения дифференциальной диагностики с использованием анализа синовиальной жидкости на кристаллы и инфекцию. На фоне симптоматической терапии НПВП, а в некоторых случаях и при в/с введении ГК они купируются в течение недели [18].

Таким образом, препараты ГНК эффективно уменьшают боль, скованность, улучшают функциональные показатели у пациентов с ОА. Риск ЛР при использовании ВМ ГНК может несколько повышаться, однако соблюдение всех правил проведения в/с инъекций существенно его снижает и делает таким же, как при использовании НМ ГНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478–82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013. Epub 2011 Mar 23.
2. Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. Consilium Medicum. 2000;2(6):61–4. [Nasonova VA. The problem of osteoarthritis in the early twenty-first century. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. (In Russ.)]
3. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2011. 47 с. [Galushko EA. Medical and social importance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011. 47 p.]
4. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis: From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45 (4 Suppl):S3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
5. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321.
6. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363–88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
7. Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003 Winter;19(1):41–56.
8. Pai SK, Allgar V, Giannoudis PV. Are intra-articular injections of Hylan G-F 20 efficacious in painful osteoarthritis of the knee? A systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):1041–7. doi: 10.1111/ijcp.12430. Epub 2014 May 5.
9. Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, et al. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(7):1124–9.
10. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Oct 15;9:5633–40. doi: 10.2147/DDDT.S88473. eCollection 2015.
11. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
12. Waddell D. Viscosupplementation: Evidence for a Mechanism of Action. Paper Presented at: Annual Meeting of the Academy of Orthopedic Surgeons; March 10–14. San Francisco; 2004.
13. Waddell DD, Marino AA. Chronic knee effusions in patients with advanced osteoarthritis: implications for functional outcome of viscosupplementation. *J Knee Surg*. 2007 Jul;20(3):181–4.
14. Waddell BS, Waddell WH, Waddell DD. Comparison of Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 in Patients with and without Effusions at the Time of Initial Injection. *J Knee Surg*. 2015 Jun;28(3):213–22. doi: 10.1055/s-0034-1376328. Epub 2014 May 7.
15. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1410–8.
16. Zhao H, Liu H, Liang X, et al. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2016 Oct;30(5):387–96.
17. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1579–85.
18. Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1797–804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.

Поступила 10.11.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии

Теплякова О.В.¹, Руднов В.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия
¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

Представлен обзор литературы, касающийся использования прокальцитонина (ПКТ) в качестве маркера, обеспечивающего проведение дифференциальной диагностики между диффузными болезнями соединительной ткани, системными васкулитами в активной стадии и проявлениями системной бактериальной инфекции. Уровень дискриминационной значимости ПКТ в большинстве случаев варьирует от 0,1 до 0,5 нг/мл. В то же время установлено, что при некоторых формах системных васкулитов (болезнь Стилла у взрослых, синдром активации макрофагов) уровень ПКТ может соответствовать таковому при системных бактериальных инфекциях. В связи с этим роль ПКТ не следует абсолютизировать — он служит только важным подспорьем при использовании современных методов лучевой, микробиологической и лабораторной диагностики. Повысить диагностическую ценность ПКТ в данных клинических ситуациях возможно при сочетанном определении его содержания в крови и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure).

Ключевые слова: прокальцитонин; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Руднов ВА. Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(1):66–71.

Informative value of procalcitonin in determining the nature of an inflammatory response in rheumatology

Teplyakova O.V.¹, Rudnov V.A.^{1,2}

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; Yekaterinburg, Russia; ²City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102

The paper reviews the literature regarding the use of procalcitonin (PCT) as a marker providing a differential diagnosis between diffuse connective tissue diseases, active systemic vasculitis, and manifestations of systemic bacterial infection. The discriminatory significance of PCT in most cases varies from 0.1 to 0.5 ng/ml. At the same time it has been found that the level of PCT in some forms of systemic vasculitis (adult-onset Still's disease, macrophage activation syndrome) may correspond to that in systemic bacterial infections. In this connection, the role of PCT should not be absolutized; it may serve only as a great help using the current methods for X-ray, microbiological, and laboratory investigation. The diagnostic value of PCT in these clinical situations can be enhanced by the combined determination of its blood levels and the severity of organ dysfunction in accordance with the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scale.

Keywords: procalcitonin; diffuse connective tissue diseases; systemic vasculitis.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Rudnov VA. Informative value of procalcitonin in determining the nature of an inflammatory response in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):66–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-66-71>

Дифференциальная диагностика диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), системных васкулитов в активной стадии и проявлений системной бактериальной инфекции — сложная клиническая задача. Трудности возникают на этапе первичной диагностики в связи с тем, что множество клинических и лабораторных симптомов, характеризующих воспалительную активность, являются неспецифическими и могут наблюдаться как при аутоиммунном, так и при инфекционном генезе заболевания. Но еще с большими затруднениями сопряжено исключение или подтверждение системной инфекции как причины ухудшения состояния при изменении лабораторных параметров, указывающих на возможное нарастание активности патологи-

ческого процесса у пациентов с уже установленным диагнозом ДБСТ или системного васкулита.

Кроме того, известно, что пациенты с ревматическими заболеваниями восприимчивы к системной бактериальной инфекции, особенно на фоне терапии иммуносупрессорными средствами и глюкокортикоидами (ГК). Поскольку в генезе как аутоиммунного, так и инфекционного патологического процесса лежит реакция воспаления, клиническая картина, как и традиционные лабораторные тесты (уровень лейкоцитов и гранулоцитов в периферической крови, СРБ, креатинина), в силу неспецифичности не могут служить надежным основанием для дифференциальной диагностики [1]. Более того, на фоне специфической для аутоиммунных

заболеваний терапии симптомы системной воспалительной реакции (СВР), в том числе типичные для бактериальной инфекции, могут оказаться стертыми, что также препятствует ее выявлению.

Между тем раннее распознавание природы воспаления крайне важно для своевременного выбора адекватного лечения, поскольку при наличии инфекции необходимо быстрое применение антибактериальных препаратов, а при аутоиммунном воспалении — усиление иммуносупрессивной терапии. Ошибка в выборе целенаправленной терапии в той или иной клинической ситуации ухудшает прогноз для жизни пациента.

Таким образом, в повседневной клинической практике существует настоятельная потребность обоснования подходов, позволяющих с высокой точностью дифференцировать системные проявления аутоиммунного и инфекционного воспаления. В настоящей публикации проведен анализ данных литературы, позволяющих судить об информационной ценности уровня прокальцитонина (ПКТ) — одного из современных биомаркеров системного воспаления инфекционной природы — для определения генеза патологического процесса.

Прокальцитонин: общие положения

С позиций максимальной клинической пользы «идеальный» биомаркер, отражающий развитие того или иного патологического процесса, должен характеризоваться высокой чувствительностью и специфичностью, доступностью для широкого круга лечебных учреждений, хорошей воспроизводимостью, быстротой получения результата, высокой корреляцией с тяжестью и исходом процесса, а также совпадением динамики его содержания с клинической реакцией на проводимую терапию. Своеобразным «золотым стандартом» оценки информационной значимости любых диагностических тестов является метод ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis), требующий построения характеристических кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов с измерением площади под ними. Выбор оптимальной «точки разделения» на кривой позволяет найти компромисс между чувствительностью и специфичностью и наилучшим образом определить информационную ценность диагностического подхода.

Анализ современной ситуации с биомаркерами, указывающими на развитие СВР инфекционной природы, демонстрирует, что в настоящее время наиболее относительно доступными и распространенными в клинической практике являются гормонины ПКТ и аденомедуллин, некоторые острофазовые белки — СРБ и в самое последнее время пресепсин (sCD14ST). Сам термин «гормонин» означает способность некоторых гормонов и их предшественников оказывать цитокиноподобные эффекты в реализации процесса воспаления бактериальной природы. Гормониновая концепция была сформулирована в результате серии исследований [2–4]. Доказано, что развитие инфекционного процесса сопровождается экспрессией генов семейства кальцитонина, в результате чего наблюдается существенное увеличение экстранейроэндокринного синтеза (в лейкоцитах, клетках паренхиматозных органов, адипоцитах и др.) ПКТ, аденомедулина, пептидов CGRP-I, CGRP-II с последующим их появлением в сверхвысоких концентрациях в системном

кровотоке. Пептиды семейства кальцитонина являются облигатной составляющей синдрома системного воспаления и в силу биологической активности вносят свой вклад в его течение, взаимодействуя с соответствующим рецепторным пулом. У здоровых людей гормон кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прогормона.

ПКТ — полипептид, предшественник кальцитонина, включающий в себя 116 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 12,6 кДа. Концентрация же ПКТ в плазме крови в норме ничтожна (<0,1 нг/мл). Однако при СВР, индуцированной бактериями, наблюдается повышение его содержания в крови (от 1 до 1000 нг/мл и более) без изменения концентрации кальцитонина [5]. В этом случае в синтез и секрецию ПКТ, помимо С-клеток щитовидной железы, включаются клетки надпочечников, желудочно-кишечного тракта, селезенки, головного и спинного мозга, печени, поджелудочной железы, легких и жировой ткани [3]. Полагают, что вовлечение в процесс синтеза предшественников кальцитонина других органов и их преобладающая секреция связаны с дерепрессией соответствующих генов (*CALC-I*) и изменениями в сортировке в аппарате Гольджи под действием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β и 6 [6]. Доказано, что ПКТ обладает высокой стабильностью и в плазме крови не расщепляется до кальцитонина, его период полувыведения составляет около 25–30 ч. Механизмы элиминации ПКТ до конца не расшифрованы. По-видимому, частично, как и другие плазменные белки, он подвергается протеолизу и выведению почками, поскольку у больных с ОПН время его циркуляции в системном кровотоке возрастает.

Прокальцитонин у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Одна из первых публикаций, в которой описан ПКТ в качестве маркера, позволяющего проводить дифференциальную диагностику между активностью системного аутоиммунного заболевания и бактериальной инфекцией, относится к 1997 г. [7]. В последующем информация об уровне ПКТ плазмы у пациентов с ключевыми системными ревматическими заболеваниями была представлена в основном в наблюдательных исследованиях и описании серии случаев со значительной вариабельностью характеристик как пациентов, так и медицинских учреждений, в которых проводились эти исследования. Однако к 2012 г. накопленные данные позволили провести метаанализ, включавший 9 работ, содержащих данные о 975 больных с аутоиммунной патологией [8]. Уровень ПКТ был оценен у 330 из этих пациентов. В 6 исследованиях включены пациенты с различными системными аутоиммунными заболеваниями без уточнения их нозологической принадлежности и в 3 — пациенты с конкретной аутоиммунной патологией (болезнь Стилла у взрослых, болезнь Бехчета и системная красная волчанка — СКВ).

Метаанализ имел определенные ограничения, поскольку за точку отсечения исследователями принимались существенно различающиеся уровни биомаркеров в крови: от 0,09 до 1,4 нг/мл для ПКТ и 20 до 101 мг/л для СРБ. Тем не менее результаты данного обзора продемонстрировали, что при дифференциальной диагностике бактериального и небактериального воспаления информационная ценность ПКТ оказалась выше. На это указывала большая площадь

под ROC-кривой по сравнению с СРБ, которая была равна 0,91 (0,88–0,93) и 0,81 (0,78–0,84) соответственно.

Концентрация ПКТ имела большую, чем СРБ, специфичность: 0,90 (0,85–0,93) против 0,56 (0,25–0,83) при сопоставимой чувствительности: 0,75 (0,63–0,84) и 0,77 (0,67–0,85). Высокий положительный коэффициент правдоподобия, равный 7,28 (5,10–10,38), позволял, по мнению авторов метаанализа, использовать данный тест для дифференциальной диагностики инфекционных осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. В отличие от ПКТ, коэффициент правдоподобия у показателя СРБ был очень низким и соответствовал 1,76 (0,88–3,49). В то же время оба маркера имели недостаточное соотношение негативного коэффициента правдоподобия и, следовательно, не подходили для исключения бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой [8]. Аналогичный вывод о непригодности использования нормального уровня ПКТ для распознавания СКВ с бактериальным и небактериальным генезом воспаления был сделан при наблюдении за 60 пациентами в Университетском госпитале Амьена [9]. Между тем в последних международных клинических рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 г. впервые подчеркнуто, что низкие значения ПКТ с высокой степенью вероятности указывают на отсутствие сепсиса и у таких пациентов не требуется назначения антибиотиков [10]. По-видимому, авторы рекомендаций сделали такое заключение на момент их подготовки (прекращение сбора материала – ноябрь 2011 г.) и не были знакомы с результатами тогда еще не опубликованного метаанализа J. Wu и соавт. [8]. Таким образом, с современных позиций необходимо внести поправку: «за исключением пациентов с аутоиммунной патологией».

Диагностическая точка

Безусловно, чувствительность и специфичность метода зависят от точки отсечения, которая была выбрана в качестве диагностической. В представленном выше систематическом обзоре отдельно проанализированы результаты работ, в которых за точку отсечения принят уровень ПКТ 0,5 нг/мл. В этом случае при проведении дифференциальной диагностики обострения аутоиммунной патологии и бактериального воспаления чувствительность ПКТ составила 0,76 (0,56–0,89), специфичность – 0,88 (0,82–0,92), в то время как увеличение уровня ПКТ >0,5 нг/мл сопровождалось заметным снижением чувствительности до 0,42 (0,31–0,54) при существенном возрастании специфичности до 0,95 (0,89–0,98) [8]. Однако, по мнению некоторых отечественных авторов, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ при диагностике системной инфекции у больных ревматическими заболеваниями составляют >2,3 нг/мл [11]. В то же время на целесообразность использования более низких пороговых значений ПКТ при проведении дифференциальной диагностики указывают К. Негтманн и соавт. [12] – 0,1 нг/мл, С.-Н. Лин и соавт. [13] – 0,2 нг/мл и С.В. Лапин и соавт. [14] – 0,29 нг/мл. Нам представляется, что отмеченное различие количественных значений диагностической точки связано как с технологией определения биомаркера и использованной аппаратуры, так и, вероятно, со временем получения биоматериала для исследования после начала заболевания. Кроме того, нельзя исключить и наличие индивидуальной реактивности по эндогенному ответу в каждом конкретном случае.

Влияние сопутствующей терапии на содержание прокальцитонина в крови

Изменение содержания в крови различных биомаркеров, отражающих системное воспаление, под действием базисной терапии, проводимой пациентам с ревматическими заболеваниями, является вполне объяснимым и связано с действием используемых фармакологических средств. Но следует признать, что это может искажать процесс диагностики. В этом отношении показательны результаты двух недавно опубликованных исследований. Так, К. Негтманн и соавт. [12] впервые продемонстрировали такой побочный эффект терапии азатиоприном, как развитие лекарственной лихорадки и повышение концентрации ПКТ >0,5 нг/мл. В то же время С.-Н. Лин и соавт. [13] показали отсутствие влияния иммуносупрессорной терапии, включая ГК, на содержание ПКТ в крови. Мы не считаем, что поставлена окончательная точка в данном вопросе, так как до настоящего времени не изучалось влияние различных доз ГК и конкретных иммуносупрессоров на уровень ПКТ в крови. Перспективным является также поиск новых, помимо ПКТ, маркеров, отражающих наличие септических осложнений у пациентов с аутоиммунной патологией и не зависящих от используемой терапии.

Прокальцитонин в схемах комплексной диагностики инфекционных осложнений у пациентов с ревматическими заболеваниями

Высокая, но недостаточная диагностическая ценность ПКТ как показателя, позволяющего дифференцировать бактериальное и небактериальное воспаление у пациентов с ревматическими заболеваниями, привела к поиску комплексных схем, в частности, основанных на оценке индексов тяжести органной дисфункции в сочетании с измерением ПКТ в крови. Интересна работа Y. Shi и соавт. [1], включавшая 112 пациентов с различной аутоиммунной патологией, поступивших в отделение интенсивной терапии. Большинство пациентов (n=59) страдали СКВ, в остальных случаях диагностированы дерматомиозит (n=13), системный васкулит (n=12), синдром Шёгрена (n=8), ревматоидный артрит (n=5), системный склероз (n=5), смешанное заболевание соединительной ткани (n=5) и другие аутоиммунные заболевания (n=5). Из 58 пациентов без бактериальной инфекции 4 имели кандидемию и 25 – вирусную инфекцию. У пациентов с небактериальным генезом инфекций регистрировались нормальные значения ПКТ.

О тяжести состояния пациентов свидетельствует то, что более чем 88% из них потребовалось проведение искусственной вентиляции легких, а 48–50% – поддержка артериального давления с помощью катехоламинов, средний индекс тяжести полиорганной недостаточности (ПОН) по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure), предложенной J.L. Vincent и соавт. [15], превышал 6 баллов. Пиковое значение ПКТ оказалось существенно выше в группе с бактериальным генезом воспаления по сравнению с группой с небактериальным генезом (в эту группу отнесены пациенты либо с обострением ревматических заболеваний, либо с небактериальными инфекционными осложнениями на фоне аутоиммунной патологии, в частности, вирусными, грибковыми) и составило 1,95 (0,38–37,56) против 0,64 (0,05–7,83) мкг/л (p=0,002). При пороговом значении ПКТ 0,94 мкг/л площадь под кривой (AUC) была наивысшей (0,902, чувст-

вительность — 79,6% и специфичность — 89,6%), тем не менее выбранная диагностическая точка не позволяла во всех случаях однозначно трактовать полученные результаты [1].

В то же время добавление авторами данного исследования в дифференциальный алгоритм наряду с абсолютным значением ПКТ индекса шкалы SOFA, отражающей наличие и тяжесть органной дисфункции у конкретного пациента, позволило увеличить вероятность правильной диагностики. Так, при значении тяжести ПОН по шкале SOFA от 1 до 6 баллов пиковая концентрация ПКТ для бактериального воспаления соответствовала 0,68 (0,59–5,88) мкг/л против 0,14 (0,05–0,33) мкг/л для небактериальных причин ($p=0,038$). При тяжести органной дисфункции от 7 до 12 баллов соответствующие показатели ПКТ возрастали в среднем до 7,8 (3,52–9,95) и 0,25 (0,08–3,85) мкг/л ($p<0,001$). При дальнейшем увеличении индекса тяжести до 13–18 уровень ПКТ составлял 15,5 (13,83–29,90) и 6,30 (4,77–7,83) мкг/л соответственно ($p=0,001$). Тяжесть ПОН по шкале SOFA >18 баллов сопровождалась ростом уровня ПКТ до 28,7 (19,98–37,56) мкг/л при бактериальном воспалении, в то время как столь тяжелого синдрома ПОН при небактериальном генезе авторы не наблюдали [1].

Хотелось бы обратить внимание на доверительный интервал, указывающий на то, что содержание ПКТ у лиц без бактериальной инфекции и с показателями по шкале SOFA 7–12 баллов в отдельных случаях может превышать установленную диагностическую точку отсечения в 0,94 мкг/л, еще в большей степени это наблюдается при показателях SOFA 13–18 баллов. Расчет тяжести ПОН по шкале SOFA с одновременным определением уровня ПКТ в крови отчасти облегчает процесс диагностики, но не может однозначно указывать на инфекцию как причину функциональной декомпенсации. Это следует иметь в виду при выборе лечебно-диагностической стратегии в реальной клинической практике. Что же можно предложить в этих условиях? Необходимо начинать обоснованную эмпирическую антимикробную терапию и продолжать расширенный аппаратный диагностический поиск инфекционного очага (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография), включая современные микробиологические исследования (масс-спектрометрия, молекулярно-генетические методы). Именно результаты комплексной диагностики позволяют реализовать гибкую лечебную тактику в конкретных условиях, прежде всего обосновать продолжение или отмену антимикробной терапии.

Содержание прокальцитонина при отдельных аутоиммунных заболеваниях

В большинстве приведенных выше исследований оценивали разнородные группы больных, объединенных в единую группу так называемых аутоиммунных заболеваний. Данный подход чреват существенной систематической ошибкой, поскольку генез ревматических заболеваний существенно различается. Поэтому представляется важным привести результаты оценки уровня ПКТ при отдельных нозологических формах [16].

СКВ. На основании анализа результатов 12 работ был сделан вывод о том, что уровень ПКТ, независимо от активности СКВ, был существенно ниже, чем при наличии бактериальных инфекций. Одновременно отсутствовала значимая корреляция между показателями ПКТ и активностью

СКВ. На основании этого авторы делают вывод о том, что уровень ПКТ >0,5 мкг/л должен крайне настораживать в отношении развития бактериальной инфекции у пациентов с СКВ и требует проведения тщательного диагностического поиска потенциальных источников инфекции [17].

Системные васкулиты. У таких пациентов может наблюдаться интересная лабораторная картина, но сразу подчеркнем, что она будет существенно зависеть от типа васкулита. Например, установлено, что при болезни Кавасаки могут обнаруживаться значительно более высокие концентрации сывороточного ПКТ ($2,3\pm 3,0$ нг/мл), сравнимые с его уровнем при бактериальных инфекциях ($2,2\pm 2,9$ нг/мл) [18].

Исследование сыворотки крови у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), показало, что в 23 из 26 случаев уровень ПКТ был нормальным (0–0,5 нг/мл) независимо от активности заболевания, тогда как у 3 пациентов с высокой активностью васкулита концентрация сывороточного ПКТ была существенно увеличена (0,8–3,3 нг/мл). Параллельно со снижением активности гранулематоза происходило также уменьшение уровня ПКТ [19]. Аналогичные данные получены в другом исследовании, включавшем 8 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. У 5 больных без инфекции лишь в 1 случае концентрация ПКТ превышала диагностическую точку отсечения 0,5 нг/мл и составила 0,93 нг/мл, тогда как из 3 пациентов с установленными инфекционными осложнениями на фоне АНЦА-ассоциированного системного васкулита только у 1 с пневмонией, обусловленной *Pneumocystis carinii*, уровень ПКТ был <0,5 нг/мл и составил 0,45 нг/мл [16]. Однако это может быть типичным и для других инфекций грибковой природы.

Еще более неожиданными оказались результаты, полученные при обследовании 7 пациентов с синдромом Гудпасчера, из которых у 5 имелись тяжелые проявления патологии: заболевания легких и/или высокая степень почечной недостаточности. Оказалось, что в этой группе были существенно повышены не только средний уровень СРБ (145,7 мг/л), но и средняя концентрация ПКТ (34,1 нг/мл). На фоне комбинированного лечения, включавшего плазмаферез, пульс-терапию циклофосфамидом и ГК, наблюдалась нормализация уровня СРБ и ПКТ [20]. Одной из наиболее вероятных причин повышенного уровня ПКТ в крови при данном синдроме является снижение клиренса гормона в результате острого повреждения почек.

Таким образом, при существующем объеме наблюдений у пациентов с системными васкулитами, в отличие от пациентов с ДБСТ, невозможно сделать аргументированное заключение о диагностической ценности повышенного уровня ПКТ, что полностью соответствует результатам, полученным в исследовании С.В. Лапина и соавт. [14]. Ориентация на содержание ПКТ в качестве маркера бактериальной инфекции у лиц, страдающих системным васкулитом, может вводить в заблуждение. Высокие значения ПКТ у таких пациентов указывают на высокую активность и тяжелое течение патологии с более неблагоприятным прогнозом.

Заболевания, сопровождающиеся массивным синтезом цитокинов. Известно, что четыре состояния: гемофагоцитарный синдром (вторичный гемофагоцитарный лимфоги-

¹Антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

стиоцитоз, синдром активации макрофагов), болезнь Стилла у взрослых, катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) и септический шок имеют очень схожие клинические признаки и лабораторные показатели [21]. В основе перечисленных патологических процессов лежит массивная индукция медиаторов воспаления с развитием в исходе так называемой цитокиновой бури. Ряд авторов считает, что цитокины способны приводить к непосредственному высвобождению ПКТ, без участия эндотоксина или каких-либо других продуктов жизнедеятельности бактерий [22–24].

Именно сходство патогенеза, общность клинико-лабораторных проявлений определяют необходимость поиска биомаркеров, позволяющих выделить септический шок среди заболеваний данной группы как состояние, требующее проведения совершенно иных терапевтических мероприятий.

К настоящему времени в литературе представлены лишь единичные наблюдения, касающиеся содержания ПКТ при гемофагоцитарном синдроме. Так, S. Kaieda и соавт. [25] описали пациента с синдромом активации макрофагов как осложнением дерматомиозита, у которого уровень ПКТ составил 0,33 нг/мл. Противоположные данные представлены М. Uemura и соавт. [26] и С. Muller и соавт. [27], которые наблюдали развитие синдрома активации макрофагов у ВИЧ-инфицированного пациента с лимфомой (ПКТ достигал 4,1 нг/мл) и у 7-летнего мальчика, страдавшего болезнью Дауна и получавшего низкие дозы бета-блокаторов (на различных этапах болезни зарегистрированы показатели ПКТ в крови 85,8–420 нг/мл). В представленном в отечественной литературе наблюдении гемофагоцитарного синдрома как осложнения болезни Стилла у взрослых уровень ПКТ составлял 13,5 нг/мл [28].

Как показали результаты исследования С.А. Scire и соавт. [16], вероятно, определение ПКТ при болезни Стилла у взрослых бесперспективно для дифференциальной диагностики с септическим шоком. Так, серия из 5 наблюдений продемонстрировала, что средний уровень ПКТ при активности непосредственно болезни Стилла у взрослых составил 13,18 (9,09–28,6) нг/мл, а в единственном случае, когда в основе лихорадки при болезни Стилла у взрослых лежала инфекция мягких тканей, вызванная *Staphylococcus aureus*, концентрация ПКТ была всего 2,2 нг/мл. D.-Y. Chen и соавт. [29] определяли концентрацию ПКТ у 38 пациентов с болезнью Стилла у взрослых (у 12 – с инфекционными осложнениями и у 26 – без инфекционной патологии) и также отметили его более высокий уровень у пациентов без септических осложнений. Авторы предложили считать дискриминационной точкой отсечения у данной категории больных содержание ПКТ в крови 1,4 нг/мл.

Что касается проявлений катастрофического АФС, то предполагается, что системный воспалительный ответ связан с чрезмерным высвобождением цитокинов из пораженных и некротических тканей. Однако к настоящему времени попыток фактического измерения уровней цитокинов, а также ПКТ при катастрофическом АФС не предпринято.

Закключение

Сложность проведения дифференциальной диагностики ДБСТ, системных васкулитов в активной стадии и проявлений системной бактериальной инфекции диктует необходимость поиска надежных лабораторных маркеров, позволяющих с высокой долей вероятности разделять эти состояния, требующие совершенно различного терапевтического подхода. Традиционно используемые в клинической практике тесты далеко не всегда помогают в решении данной проблемы. Поэтому определение содержания ПКТ в крови служит весомым подспорьем при проведении дифференциальной диагностики. Повышенный уровень ПКТ является высокочувствительным и специфичным маркером для выявления системной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями независимо от использования ГК или иммунодепрессантов. Увеличение уровня ПКТ >0,5 нг/мл должно настораживать врача в отношении высокой вероятности развития бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией. Одним из путей повышения диагностической ценности ПКТ может стать одновременное определение тяжести органно-системной дисфункции по шкале SOFA. Так, при значении индекса ПОН 1–12 баллов и уровне ПКТ ≤0,5 мкг/л инфекционная природа органной дисфункции практически исключается. Наоборот, при индексе ПОН >18 баллов по шкале SOFA следует думать о развитии сепсиса и поиске его источника. Определенная серая зона наблюдается в промежутке от 13 до 18 баллов, когда и при отсутствии инфекции у всех пациентов имеется заметное повышение содержания ПКТ в крови.

И все же при интерпретации конкретных значений ПКТ у ряда больных с системными ревматическими заболеваниями, особенно с системными васкулитами (болезнь Кавасаки, АНЦА-ассоциированные васкулиты), синдромом Гудпасчера, а также состояниями, сопровождающимися развитием «цитокиновой бури» (болезнь Стилла у взрослых, синдром активации макрофагов), следует проявлять крайнюю осторожность. При этих заболеваниях уровень ПКТ может быть таким же, как при системных бактериальных инфекциях. Роль уровня ПКТ не следует абсолютизировать, его определение является лишь важным дополнением к современным методам лучевой, микробиологической, инструментальной и лабораторной диагностики.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Shi Y, Peng YM, Hu XY, Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015 Oct 7;15:137. doi: 10.1186/s12871-015-0122-9.
2. Muller B, Becker K. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2001 Oct 20;131 (41-42):595-602.
3. Muller B, White JC, Nylen E, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404.
4. Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
5. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin: Brahm Diagnostica; 1996. P. 3-41.
6. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in

- patienys with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
7. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1250-6.
 8. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512.
 9. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):125-30. doi: 10.1177/0961203310378862. Epub 2010 Oct 11.
 10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
 11. Тарасова ГМ, Белов БС, Александрова ЕН, Новиков АА. Прокальцитонин-овый тест при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):387-92. [Tarasova GM, Belov BS, Aleksandrova EN, Novikov AA. Procalcitonin test in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):387-92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-387-392.
 12. Herrmann K, Schinke S, Csernok E, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in ANCA-Associated Vasculitis (AAV) to Differentiate Between Disease Activity, Infection and Drug Hypersensitivity. *Open Rheumatol J*. 2015 Oct 9;9:71-6. doi: 10.2174/1874312901409010071. eCollection 2015.
 13. Lin CH, Hsieh SC, Keng LT, et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and C-Reactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PLoS One*. 2016 Apr 20;11(4):e0153938. doi: 10.1371/journal.pone.0153938. eCollection 2016.
 14. Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28-33. [Lapin SV, Maslyanskii AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative determination of procalcitonin for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(1):28-33. (In Russ.)].
 15. Vincent JL, Moreno R, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10.
 16. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):123-8.
 17. Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1209-15. doi: 10.1007/s10067-014-2738-4. Epub 2014 Jul 27.
 18. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*. 2004 Feb;48(2):199-205.
 19. Moosing F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1531-3.
 20. Morath C, Sis J, Haensch GM, et al. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2701-4. Epub 2007 Jun 7.
 21. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz E, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
 22. Nisten MW, Olingap P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000;28:458-61.
 23. Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, et al. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):1040-6.
 24. Zeni F, Vialon A, Tardy B, et al. Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, IL-6, IL-8). 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4-7 October 1994, Orlando.
 25. Kaieda S, Yoshida N, Yamashita F, et al. Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):962-6. doi: 10.3109/14397595.2013.844402. Epub 2013 Oct 21.
 26. Uemura M, Huynh R, Kuo A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating T-Cell Lymphoma in a Patient with HIV Infection. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:687260. doi: 10.1155/2013/687260. Epub 2013 Aug 31.
 27. Muller C, Manhardt LB, Willaschek C, et al. Beta-Blocker Therapy and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report. *Cardiol Res Pract*. 2010;2010:912757. doi: 10.4061/2010/912757. Epub 2010 Jun 20.
 28. Захарова АЮ, Мутовина ЗЮ, Гордеев АВ, Шестакова ИН. Трудности диагностики гемофагоцитарного синдрома у пациентки с болезнью Стилла взрослых. Терапевтический архив. 2015;(5):84-9. [Zakharova AYU, Mutovina ZYU, Gordeev AV, Shestakova IN. Difficulties in the diagnosis of hemophagocytic syndrome in a patient with adult Still's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(5):84-9. (In Russ.)].
 29. Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335.

Поступила 11.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Что безопаснее для желудочно-кишечного тракта – коксибы или мелоксикам?

Сатыбалдыев А.М., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Является ли высокая селективность в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и отсутствие влияния на ЦОГ1 важнейшим преимуществом коксибов? Исходя из классических представлений о патогенезе наиболее известного осложнения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – НПВП-гастропатии, – это должно быть так. Ведь развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ассоциированной с приемом НПВП, в основном связывают с блокадой ЦОГ1 и снижением синтеза «цитопротективных» простагландинов. Однако клинический опыт применения эторикоксиба, наиболее селективного из коксибов, заставляет сомневаться в этом положении. Хорошо известны данные исследования MEDAL, в котором показана равная частота ЖКТ-кровотечений у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак. В то же время умеренно селективные НПВП, к которым относится весьма популярный мелоксикам, демонстрируют хорошую переносимость и низкий риск ЖКТ-осложнений. Данные сетевого метаанализа 36 исследований, суммарно включавших 112 351 больного, указывают на отсутствие достоверных различий в частоте осложненных и неосложненных язв у больных, получавших коксибы (групповой анализ) и умеренно селективные НПВП (мелоксикам, набуметон и этодолак). Важно, что мелоксикам демонстрирует не только низкую суммарную частоту ЖКТ-осложнений, но и достаточно умеренный (в сравнении с диклофенаком и эторикоксибом) риск кардиоваскулярных и ренальных осложнений, что определяет его преимущество при использовании в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; осложнения; НПВП-гастропатия; НПВП-энтеропатия; кардиоваскулярный риск; коксибы; мелоксикам.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Сатыбалдыев АМ, Каратеев АЕ. Что безопаснее для желудочно-кишечного-тракта – коксибы или мелоксикам? Современная ревматология. 2017;11(1):72–78.

What is safer for the gastrointestinal-tract: Coxibs or meloxicam?

Satybaldyev A.M., Karateev A.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Are high cyclooxygenase-2 (COX-2) selectivity and the absence of its impact on COX-1 the most important benefit of coxibs? Based on the classical concepts that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are implicated in the pathogenesis of the most well-known complication – NSAID gastropathy, this must be so. Indeed, the development of gastrointestinal tract (GIT) diseases associated with NSAID use is mainly related to the blockade of COX-1 and to the decreased synthesis of cytoprotective prostaglandins. However, the clinical experience with etoricoxib, one of the most selective coxibs, casts doubt on this fact. There are well-known data of the MEDAL study, which show the equal rate of gastrointestinal bleeding in patients receiving etoricoxib and diclofenac. At the same time, moderately selective NSAIDs that include very popular meloxicam demonstrate a good tolerability and a low risk for GIT complications. A network meta-analysis of 36 studies covering a total of 112,351 patients indicates that there are no significant differences in the incidence of complicated and uncomplicated ulcers in patients receiving coxibs (a group analysis) and moderately selective NSAIDs (meloxicam, nabumetone, and etodolac). It is important that meloxicam demonstrates not only the low total frequency of GIT complications, but a quite moderate (as compared with diclofenac and etoricoxib) risk for cardiovascular and renal complications, which determines its benefit when used in real clinical practice.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; complications; NSAID gastropathy; NSAID enteropathy; cardiovascular risk; coxibs; meloxicam.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarateev@rambler.ru

For reference: Karateev AE. What is safer for the gastrointestinal-tract: Coxibs or meloxicam? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):72–78.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-72-78>

Постоянное развитие – неотъемлемое качество медицинской науки. В первую очередь, это касается внедрения в клиническую практику новых и переоценки значения уже существующих лекарственных препаратов и терапевтиче-

ских подходов. Под влиянием свежих данных, полученных в ходе клинических испытаний, популяционных работ или повторного, углубленного анализа результатов проведенных ранее исследований, изменяются (порой кардинально)

представления о способах применения, эффективности и безопасности тех или иных фармакологических средств и нефармакологических методов лечения.

Такую ситуацию приходится наблюдать в отношении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — основного инструмента патогенетической терапии скелетно-мышечной боли, повсеместно используемого для лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний. Это эффективные и удобные в использовании, относительно недорогие лекарства. Однако у НПВП есть существенный недостаток, значительно снижающий их терапевтический потенциал, — возможность развития «класс-специфических» нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Выбор конкретного препарата из широкого спектра различных представителей данной лекарственной группы, имеющихся на фармакологическом рынке, в существенной степени (а во многих случаях — в основном) определяется критериями безопасности и переносимости [1–3].

Существует устойчивое представление о наличии практически линейной зависимости между фармакологическими свойствами НПВП и опасностью развития лекарственных осложнений. Как известно, все НПВП, независимо от химической структуры, представляют собой обратимые (за исключением аспирина) ингибиторы фермента циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Подавляя активность этого фермента, который синтезируется клетками «воспалительного ответа» в области локального тканевого повреждения, НПВП опосредованно снижают образование простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂, — важнейших медиаторов боли и воспаления. С этим свойством НПВП связано их анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. Но, кроме ЦОГ2, НПВП способны также блокировать и близкий по структуре конституциональный (т. е. постоянно «работающий») фермент ЦОГ1. Этот фермент отвечает за постоянный синтез ПГ, играющих важную биологическую роль во многих органах и тканях. В частности, ПГ оказывают цитопротективное действие и поддерживают устойчивость слизистой оболочки желудка и кишечника к разрушающему действию соляной кислоты желудочного сока, протеолитических ферментов и бактериального сообщества кишечного содержимого. Блокада ЦОГ1, таким образом, снижает защитный потенциал слизистой оболочки и делает возможным ее повреждение под влиянием экзогенных агрессивных факторов, что приводит к развитию «класс-специфических» осложнений со стороны ЖКТ, таких как НПВП-гастропатия и НПВП-энтеропатия [1–4].

Способность блокировать ЦОГ1 присуща всем НПВП и зависит от их дозы. Если этот негативный эффект отмечается при использовании терапевтических доз (т. е. когда препарат в равной степени влияет на ЦОГ2 и ЦОГ1), то такие НПВП относят к «неселективным» (н-НПВП). Типичными н-НПВП являются, например, ибупрофен, кетопрофен и напроксен. Напротив, те представители НПВП, доза которых для блокады ЦОГ1 превышает терапевтическую (подавляющую ЦОГ2) в несколько раз, называются «селективными», или «коксибами» (от английской аббревиатуры COX-2 inhibitor — ингибиторы ЦОГ2). Так, для самого селективного ЦОГ2-ингибитора эторикоксиба соотношение подавляющих концентраций ЦОГ2/ЦОГ1 составляет более 100. Те

представители группы НПВП, которые занимают промежуточную позицию по селективности в отношении ЦОГ2, иногда называют «умеренно селективными» НПВП [5].

Соответственно, исходя из патогенеза НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии, который связан с блокадой ЦОГ1, чем выше селективность препарата, тем ниже (теоретически) должен быть риск данных осложнений.

Но высокая селективность НПВП в отношении ЦОГ2 имеет и оборотную сторону, связанную с негативным воздействием на ССС. Прежде всего, это определяется способностью НПВП существенно влиять на свертывающую систему крови, нарушая естественный баланс про- и антитромботических факторов. Так, одним из главных стимуляторов агрегации тромбоцитов является тромбоксан А₂ (TxA₂), синтезируемый в кровяных пластинках благодаря «работе» ЦОГ1. Его антагонистом, оказывающим вазодилатирующее и антиагрегантное действие, выступает простациклин (ПГ_I), который образуется клетками сосудистого эндотелия. ЦОГ2-зависимый синтез ПГ_I — важный компенсаторный механизм, препятствующий развитию тромбоза при наличии атеросклеротического поражения сосудов. Селективные ЦОГ2-ингибиторы подавляют синтез ПГ_I, не оказывая практически никакого влияния на синтез TxA₂ и, по сути, вызывая эффект, противоположный действию низких доз аспирина. Таким образом, при использовании коксибов может возрастать риск развития сосудистых тромбозов, а значит, опасность кардиоваскулярных катастроф — инфаркта миокарда, ишемического инсульта и гибели от сосудистых осложнений [1–3].

Следует также иметь в виду, что экспрессия ЦОГ2 в ткани почек и усиление синтеза ПГЕ₂ и ПГ_I, вызывающих расширение артериол, — один из центральных элементов адаптивной системы, компенсирующей артериальную гипертензию (АГ). Соответственно, блокада ЦОГ2 может приводить к декомпенсации АГ и существенному повышению артериального давления, что в свою очередь в значительной степени увеличивает опасность развития кардиоваскулярных осложнений [1–3].

По мнению большинства экспертов, именно эти механизмы лежат в основе негативных кардиоваскулярных эффектов рофекоксиба, селективного ЦОГ2-ингибитора, изъятие которого с фармакологического рынка (вследствие очевидного повышения риска развития инфаркта миокарда) породило печальной памяти «кризис коксибов». После этого все коксибы рассматривались как препараты, имеющие более высокую «кардиотоксичность», чем н-НПВП.

Таким образом, десятилетие назад была сформулирована закономерность, казалось бы, вполне обоснованная и четкая: чем выше селективность в отношении ЦОГ2, тем ниже риск развития осложнений со стороны ЖКТ и тем выше риск осложнений со стороны ССС (рис. 1) [6, 7].

Однако реальная жизнь внесла весьма существенные коррективы в теоретические представления, что в первую очередь связано с неоднозначными данными о безопасности эторикоксиба. Этот препарат, как было отмечено выше, является наиболее селективным ЦОГ2-ингибитором из всех ныне существующих; значит, его негативное действие на ЖКТ должно быть минимальным [8–10]. По крайней мере риск развития серьезной патологии пищеварительной системы при использовании эторикоксиба должен быть ниже, чем при назначении любых других НПВП.

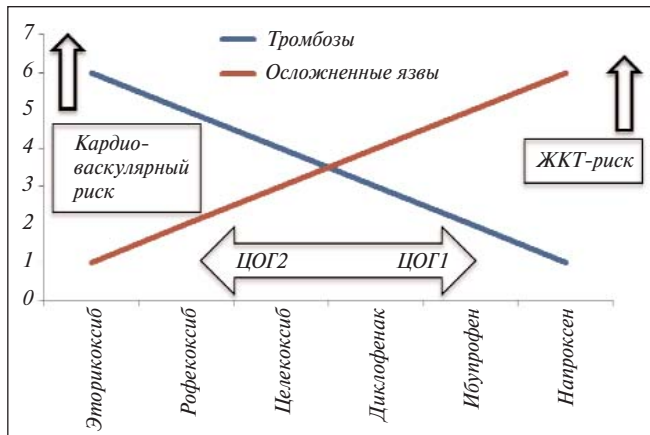


Рис. 1. Представления из недавнего прошлого: линейная зависимость между селективностью НПВП в отношении ЦОГ2 и риском осложнений со стороны ЖКТ и ССС (адаптировано из [7])

И, как представлялось, первые исследования этого препарата подтверждали теоретические положения. Так, мета-анализ данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), выполненных до 2003 г. и суммарно включавших 5441 больного, в ходе которых эторикоксиб сравнивали с рядом н-НПВП, показал существенно меньшую частоту опасных ЖКТ-осложнений при его использовании. Суммарное число ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба в дозе от 60 до 120 мг составило 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен и ибупрофен) — 2,48% ($p < 0,001$) [11].

В пользу эторикоксиба говорили также данные двух масштабных 3-месячных РКИ ($n=742$ и $n=680$), в которых оценивали частоту развития эндоскопических язв у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеоартритом (ОА), принимавших эторикоксиб 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4% соответственно, что более чем в 2 раза меньше, чем при использовании контрольных н-НПВП — 17 и 25,3% ($p < 0,001$). Правда, в группах плацебо частота возникновения язв оказалась все же меньше (1,9 и 1,4%), чем в группе эторикоксиба. Но при этом эторикоксиб не вызывал выделения крови с калом, в то время как при терапии ибупрофеном кишечная кровопотеря увеличилась более чем в 3 раза (3,26; $p < 0,001$) [12].

Однако ясная картина преимуществ эторикоксиба была полностью разрушена после публикации данных исследовательской программы MEDAL — самого большого на сегодняшний день международного исследования безопасности НПВП. Перед этим исследованием не стояла цель еще раз подтвердить хорошую переносимость эторикоксиба в отношении ЖКТ. Его задачей было показать, что высокоселективный ЦОГ2-ингибитор эторикоксиб не опаснее н-НПВП в отношении развития патологии ССС.

В РКИ MEDAL были включены пациенты ($n=34\,701$) с ОА и РА, которые не менее 1,5 года непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг, или диклофенак 150 мг/сут. Стремясь моделировать реальную клиническую практику, организаторы исследования разрешили назначение гастропротекторов (ингибиторов протонной помпы — ИПП) у больных с повышенным риском НПВП-гастропатии, а также низких доз аспирина (НДА) при наличии факторов риска сердечно-сосудистых осложнений [13].

Главный результат исследования был достигнут: число тромботических осложнений (включая число летальных исходов, связанных с кардио- и цереброваскулярными катастрофами), при использовании эторикоксиба и диклофенака оказалось практически одинаковым [13]. Однако оценка частоты серьезных ЖКТ-осложнений дала парадоксальный результат, ставший неприятным сюрпризом для организаторов исследования. Конечно, общее число ЖКТ-осложнений при использовании эторикоксиба было существенно ниже в сравнении с диклофенаком — 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$), как и число отмен терапии из-за этих НР — 8,6 и 11,2% ($p < 0,001$). Но число эпизодов ЖКТ-кровотечений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака оказалось фактически равным: 0,3 и 0,32 на 100 пациенто-лет.

Этот факт вызывает серьезное недоумение, ведь именно снижение риска опасных гастродуоденальных осложнений считается основным достоинством коксибов, отличающих эти препараты от «традиционных» НПВП. При этом сходная частота ЖКТ-кровотечений отмечалась независимо от сопутствующего приема НДА и ИПП [14].

Оказалось также, что частота НР со стороны дистальных отделов ЖКТ на фоне приема эторикоксиба и диклофенака почти не различалась, составив 0,32 и 0,38 на 100 пациенто-лет. Чаще всего среди этих осложнений были отмечены кишечные кровотечения: 0,19 и 0,23 на 100 пациенто-лет соответственно [15].

Результаты MEDAL со всей очевидностью показывают, что высокая селективность в отношении ЦОГ2 не решает (по крайней мере, полностью) проблему ЖКТ-осложнений, ассоциированных с НПВП.

Вообще групповое сравнение коксибов и диклофенака, как наиболее популярного н-НПВП, не подтверждает тезис о значительно большей безопасности первых. В этом плане весьма показательны данные N. Bhala и соавт. [16], которые провели метаанализ всех доступных исследований, оценивающих частоту осложнений на фоне применения различных НПВП. Вероятно, это наиболее масштабная работа в этом направлении: материалом для нее стали результаты 280 РКИ, в которых НПВП сравнивали с плацебо ($n=124\,513$), и 474 РКИ, в которых одни НПВП сравнивали с другими ($n=229\,296$). Было показано, что риск серьезных ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и диклофенака почти идентичен: относительный риск (ОР) в сравнении с плацебо составил 1,81 (95% доверительный интервал — ДИ 1,17–2,81) и 1,89 (95% ДИ 1,16–3,09). Правда, для напроксена и ибупрофена (высокие дозы) этот риск оказался существенно выше — 4,22 (95% ДИ 2,71–6,56) и 3,97 (95% ДИ 2,27–7,1).

Как видно, коксибы не демонстрируют идеальной гастродуоденальной переносимости и к тому же имеют собственные серьезные недостатки. Например, эторикоксиб оказывает существенное негативное действие на артериальное давление и, по данным популяционных исследований, существенно повышает риск кардиоваскулярных осложнений.

Ассоциация между приемом эторикоксиба и развитием артериальной гипертензии была показана в упомянутой выше программе MEDAL. При использовании этого препарата в дозе 60 и 90 мг/сут эпизоды появления или де-

стабилизации АГ были отмечены у 2,2 и 2,5% больных, на фоне приема диклофенака — у 1,6 и 1,1%. При этом повышение систолического артериального давления у использовавших эторикоксиб составило 3,4–3,6 мм рт. ст., а диклофенак — 0,9–1,9 мм рт. ст. (во всех случаях различия достоверны) [13, 17].

P. McGettigan и D. Henry [18] провели систематический обзор (включавший метаанализ) серии популяционных исследований, в которых изучалась частота сердечно-сосудистых катастроф при использовании различных НПВП. Авторы оценили данные 30 исследований случай-контроль (184 946 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями) и 21 когортное исследование (суммарно более 27 млн лиц), выполненных к 2011 г. Суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании эторикоксиба составил: ОР — 2,05 (95% ДИ 1,45–2,88), что превышало аналогичный показатель для целекоксиба — 1,17 (95% ДИ 1,08–1,27), напроксена — 1,09 (95% ДИ 1,02–1,16), ибупрофена — 1,18 (95% ДИ 1,11–1,25), индометацина — 1,30 (95% ДИ 1,19–1,41) и диклофенака — 1,40 (95% ДИ 1,27–1,55); мелоксикам занимал среднюю позицию — 1,20 (95% ДИ 1,07–1,33).

Аналогичные данные были получены С. Varas-Lorenzo и соавт. [19], которые проанализировали данные 25 популяционных исследований, охватывающих 18 независимых популяций. Риск инфаркта миокарда был максимален для эторикоксиба: ОР — 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) и минимален для напроксена — 1,06 (95% ДИ 0,94–1,20) и целекоксиба — 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24). Как и в предыдущей работе, «среднее» место достало мелоксикаму — 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49).

По всей вероятности, ключ к решению проблемы безопасности НПВП — не в достижении максимальной селективности в отношении ЦОГ2, а в сбалансированном влиянии на синтез медиаторов воспаления, особенностях фармакологического действия и фармакокинетики препаратов, которые позволят достигнуть значимого противовоспалительного эффекта без существенного нарушения свертывания крови и синтеза цитопротективных ПГ в слизистой оболочке ЖКТ и ткани почек. Можно думать, что не высокая, а как раз умеренная селективность в отношении ЦОГ2 — более «выигрышная» стратегия снижения риска опасных «класс-специфических» осложнений НПВП. Достаточно вспомнить, что среди коксибов наилучший профиль безопасности в отношении как ЖКТ, так и ССС демонстрирует целекоксиб, препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2 [5].

Именно поэтому внимание многих экспертов возвращается к «умеренно селективным» ЦОГ2-ингибиторам, таким как мелоксикам, ацеклофенак, набуметон, нимесулид и этодолак. Все представители этой группы НПВП обладают хорошим профилем безопасности и благоприятной переносимостью, однако наибольшая доказательная база в том плане существует, конечно, для весьма популярного в России и многих странах мира оригинального мелоксикама.

Мелоксикам — наиболее яркий представитель семейства оксикамов, который отличает преимущественная селективность в отношении ЦОГ2 (соотношение ЦОГ1/ЦОГ2-ингибирующих концентраций — примерно 6:1), устойчивая связь с ЦОГ2 и определенное влияние на конечный этап синтеза важнейшего медиатора боли и воспаления ПГЕ₂, которая реализуется благодаря способности частично блокировать матричную ПГЕ₂-синтазу [20, 21].

Мелоксикам давно и успешно используется в клинической практике: его эффективность доказана в многочисленных хорошо организованных РКИ при самых разных клинических ситуациях — в анестезиологической практике, при купировании острой и хронической боли в спине, при наиболее распространенных ревматических заболеваниях — РА, ОА, анкилозирующем спондилите (АС). Но основным достоинством препарата, несомненно, является относительно низкая частота осложнений со стороны ЖКТ [20].

Доказательством хорошей переносимости мелоксикама является серия РКИ, в том числе такие масштабные международные проекты, как MELLISA и SELECT (сравнение мелоксикама с диклофенаком и пироксикамом). Данные этих работ были суммированы P. Schoenfeld [22] в метаанализе 12 РКИ длительностью от 1 до 24 нед, в которых мелоксикам сравнивали с диклофенаком, пироксикамом и напроксеном у больных ОА, РА и дорсалгией. Было показано, что прием мелоксикама сопровождался значительно меньшей частотой гастроинтестинальных проблем: ОР для всех ЖКТ-осложнений составил 0,64 (95% ДИ 0,59–0,69), развития диспепсии — 0,73 (95% ДИ 0,64–0,84), симптоматических язв, ЖКТ-кровотечений и перфораций — 0,52 (95% ДИ 0,28–0,96), а риска отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений — 0,59 (95% ДИ 0,52–0,67).

Линию доказательств хорошей переносимости мелоксикама продолжили G. Singh и соавт. [23], которые выполнили метаанализ 28 РКИ (n=24 196). Полученные результаты также подтверждают меньший риск ЖКТ-осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 мг по сравнению с традиционными НПВП. Так, частота ЖКТ-кровотечений при использовании этой дозы мелоксикама составила лишь 0,03% (при приеме 15 мг — 0,2%), в то время как у получавших диклофенак 100–150 мг/сут — 0,15%.

Прямых сравнений безопасности умеренно селективных НПВП и коксибов, выполненных в ходе хорошо организованных РКИ, очень немного. Так, в начале 2000-х годов были проведены 2 масштабных 6-недельных исследования (в настоящее время представляющих уже больше исторический интерес), в которых сравнивали рофекоксиб 12,5 мг/сут, набуметон 1000 мг/сут и плацебо у 1042 и 978 больных ОА. В первой из этих работ достоверной разницы по числу НР не получено; второе исследование показало преимуществу набуметона — отмен из-за осложнений было достоверно больше в группе рофекоксиба. В частности, при использовании последнего отмечалось 5 случаев серьезных сердечно-сосудистых осложнений, в группе набуметона — лишь один такой случай [24, 25].

Оценить сравнительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП позволяет сетевой метаанализ. Большое число РКИ, которые проводились по близкому плану и ориентировались на общие «конечные точки», дает обширный и доступный материал для изучения. Так, недавно M. Yang и соавт. [26] провели такую работу, сопоставив данные 36 РКИ (n=112 351), в которых определялась частота ЖКТ-осложнений при использовании коксибов, а также умеренно селективных НПВП мелоксикама, набуметона и этодолака. Используемый материал был достаточно велик: так, частота осложненных язв оценивалась по результатам 20 РКИ (n=59 717), в ходе которых отмечено 145 эпизодов этого осложнения. Согласно проведенному анализу, по всем параметрам оценки негативного влияния на ЖКТ эти препараты достоверно не раз-

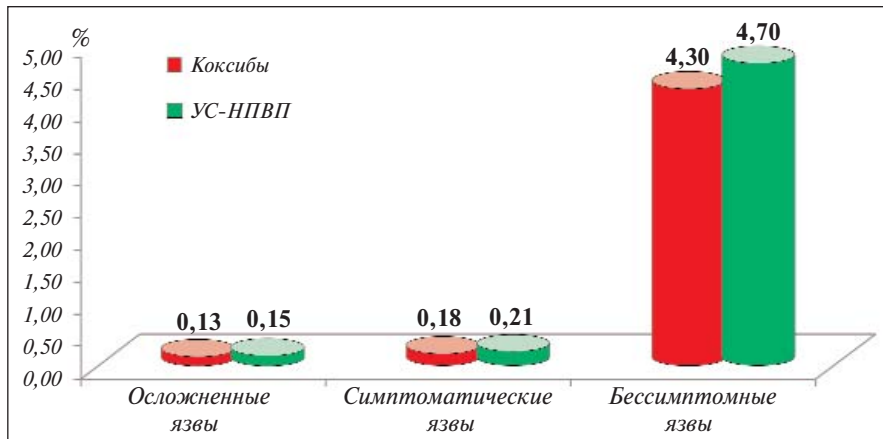


Рис. 2. Сравнение частоты ЖКТ-осложнений при использовании коксибов и умеренно селективных НПВП (мелоксикам, набуметон и этодолак): данные метаанализа 36 РКИ ($n=112\,351$) [26]. УС-НПВП – умеренно селективные НПВП

личались. Так, ОР развития осложненных язв для умеренно селективных НПВП составил 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), эндоскопических язв (включая бессимптомные) – 1,18 (95% ДИ 0,09–3,92), общее число ЖКТ-осложнений – 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), отмены терапии из-за ЖКТ-осложнений – 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74; рис. 2).

Важный материал для сравнения безопасности мелоксикама и коксибов предоставляют данные фармакологического надзора Великобритании (система РЕМ, prescription-event monitoring), представляющие анализ НР, зафиксированных в первые годы использования этих препаратов (1996–2000). Так, в этот период в Великобритании суммарно отмечено 1357 ЖКТ-осложнений у принимавших мелоксикам, 1127 – рофекоксиб и 1054 – целекоксиб. Общая частота НР со стороны пищеварительной системы не различалась при использовании мелоксикама и рофекоксиба –

7,2 и 7,4% и оказалась несколько ниже на фоне приема целекоксиба – 6,0%. Аналогичные данные были получены в отношении ЖКТ-кровотечений и перфораций: 0,4; 0,4 и 0,2% соответственно. Как видно, мелоксикам не отличался по риску развития ЖКТ-осложнений от высокоселективного ЦОГ2-ингибитора рофекоксиба и несколько уступал целекоксибу [27, 28].

Хотя настоящий обзор касается проблем ЖКТ-осложнений, тем не менее нельзя не сказать несколько слов о кардиоваскулярной безопасности мелоксикама. Как было отмечено выше, по данным метаанализов популяционных исследований, этот препарат занимает среднюю позицию – между напроксеном (препаратом с наименьшим риском) и диклофенаком и эторикоксибом (НПВП с более выраженной «кардиотоксичностью»). Так, результаты представленного выше метаанализа С. Varas-Lorenzo и соавт. [19] показывают умеренное повышение риска развития инфаркта миокарда при использовании мелоксикама – примерно на 25% (ОР 1,25). Согласно этим данным, мелоксикам уступает напроксену, однако находится на одном уровне с целекоксибом и ибупрофеном и выглядит заметнее лучше в сравнении с диклофенаком (ОР 1,38 – повышение риска почти на 40%) и эторикоксибом (ОР 1,97 – повышение риска почти вдвое).

Недавно опубликованы результаты масштабного исследования, специально посвященного оценке сравнительного риска осложнений со стороны ССС и почек при использовании мелоксикама. W. Asghar и F. Jamali [29] провели метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 случай-контроль), в которых сравнивалась частота инфаркта миокарда, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и ренальных осложнений у больных, получавших мелоксикам и 7 других НПВП (рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, напроксен, диклофенак, индометацин и этодолак). В анализируемых работах суммарно использовали мелоксикам 131 755 больных. Согласно полученным результатам, общий риск осложнений со стороны ССС и почек для этого препарата составил: ОР – 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25), т. е. был меньше, чем для целекоксиба – 1,27 (95% ДИ 1,14–1,41) и особенно диклофенака – 1,47 (95% ДИ 1,4–1,53). Интересно, что в этой работе не выявлено различий в частоте осложнений при использовании мелоксикама в дозе 7,5 и 15 мг по сравнению с диклофенаком, для которого четко продемонстрирована зависимость риска осложнений от используемой дозы.

Нельзя не отметить большой и несомненно позитивный опыт применения оригинального мелоксикама в России. С 1996 г. в нашей стране было проведено 29 собственных исследований этого препарата при таких заболеваниях, как ОА, РА, АС, боль в спине и области плеча, кокцигодиния; препарат использовался в практике ревматологов, хирургов, гинекологов и урологов. Общее число больных, вовлеченных в эти работы и получавших мелоксикам, составило 3388, контролем служили 348 больных, получавших другие НПВП или иные анальгетические сред-

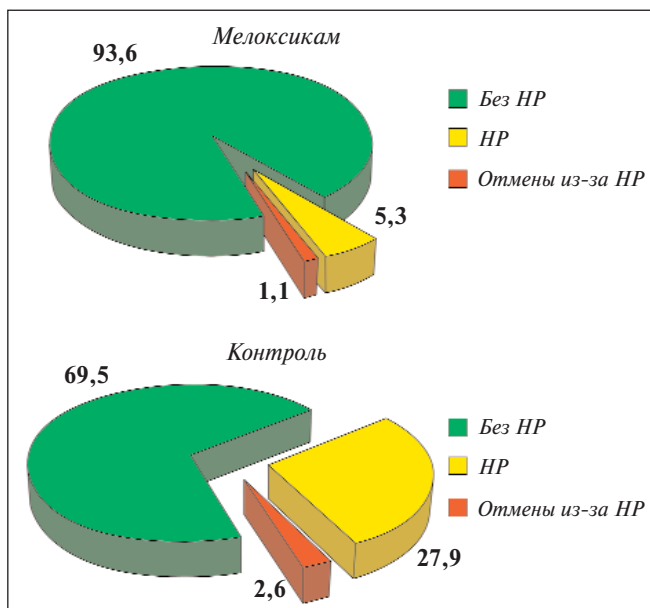


Рис. 3. Частота НР и эпизодов прерывания лечения из-за НР (в %) при использовании оригинального мелоксикама и препаратов контроля (анализ данных 29 российских исследований, $n=3736$) [30]

ОБЗОРЫ

ства. Продолжительность исследований — от 7 дней до 12 мес. Хотя различие в планировании этих работ не позволяет провести полноценный метаанализ, тем не менее, мы определили общую закономерность: более 75% пациентов, получавших мелоксикам, оценили результаты его применения как «хорошие» или «отличные». При использовании мелоксикама отмечалось достоверно меньше НР и эпизодов прерывания лечения, связанных с лекарственными осложнениями, в сравнении с препаратами контроля (рис. 3) [30].

Лекарственные осложнения при использовании оригинального мелоксикама в России отмечаются редко. Так, с 2008 по 2015 г. Росздравнадзор получил лишь 120 спонтанных сообщений о НР, связанных с этим препаратом (по расчетным данным — менее 1 сообщения на 83 тыс. лечебных курсов) [30].

Можно заключить, что высокая избирательность коксибов в отношении ЦОГ2 не может рассматриваться как однозначная гарантия их безопасности для ЖКТ. Линейная зависимость между ЦОГ2-селективностью и снижением риска гастроинтестинальных осложнений отсутствует — на это

убедительно указывает опыт клинических испытаний эторикоксиба, наиболее селективного НПВП из всех, представленных на современном фармакологическом рынке. При этом остается открытым вопрос о кардиоваскулярных осложнениях: для эторикоксиба это, несомненно, серьезная проблема, о чем свидетельствуют популяционные исследования и доказанное в ходе программы MEDAL негативное действие этого препарата на АГ.

Умеренно селективные НПВП, типичным представителем которых является мелоксикам, могут иметь определенные преимущества в плане более низкого риска осложнений со стороны ЖКТ и ССС. Хотя прямых сравнений частоты ЖКТ-осложнений между мелоксикамом, эторикоксибом и цефекоксибом нет, данные сетевого метаанализа свидетельствуют об отсутствии достоверных различий по этому показателю между умеренно селективными НПВП и коксибами. Поэтому мелоксикам представляется весьма удачным средством для длительного контроля скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях; препарат отличается благоприятной переносимостью и получил признание у российских врачей и пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
2. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res*. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. eCollection 2015.
3. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, et al. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):520-35. doi: 10.1002/phar.1584. Epub 2015 May 4.
4. Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis — an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
6. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem*. 2007;42:3-27.
7. Gargiulo G, Capodanno D, Longo G, et al. Updates on NSAIDs in patients with and without coronary artery disease: pitfalls, interactions and cardiovascular outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Oct;12(10):1185-203. doi: 10.1586/14779072. 2014.964687. Epub 2014 Sep 15.
8. Martina S, Vesta K, Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):854-62. Epub 2005 Apr 12.
9. Schwartz J, Dallob A, Larson P, et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2008 Jun;48(6):745-54. doi: 10.1177/0091270008317590. Epub 2008 Apr 23.
10. Brooks P, Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Mar;2(1):45-57.
11. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):715-22.
12. Hunt R, Harper S, Watson D, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003 Aug;98(8):1725-33.
13. Cannon C, Curtis S, Fitzgerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771-81.
14. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
15. Laine L, Curtis S, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
16. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79.
17. Krum H, Swergold G, Curtis SP, et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):886-93. doi: 10.1097/HJH.0b013e328325d831.
18. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
19. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70.
20. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, Davies NM. Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Oct;6(12):2117-40.

21. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB Life*. 2014 Dec;66(12):803-11. doi: 10.1002/iub.1334. Epub 2014 Dec 23.
22. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
23. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
24. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg versus nabumetone 1,000 mg in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):666-74.
25. Weaver AL, Messner RP, Storms WW, et al. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol*. 2006 Feb;12(1):17-25.
26. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592. doi: 10.1097/MD.0000000000001592.
27. Layton D, Heeley E, Hughes K, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):622-31.
28. Layton D, Hughes K, Harris S, Shakir SA. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Nov;42(11):1332-41. Epub 2003 Jun 16.
29. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
30. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. Терапевтический архив. 2016;88(12):149-58. [Karateev AE, Nasonov EL. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):149-58. (In Russ.)].

Поступила 15.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Выявление антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) играет диагностическую и прогностическую роль при ревматоидном артрите (РА). Снижение концентрации АЦЦП или их сероконверсия отмечены не для всех групп противовоспалительных препаратов. Серопозитивность по АЦЦП является предиктором более высокой эффективности абатацепта (АБЦ). Возможность сероконверсии АЦЦП, как и ревматоидного фактора (РФ), при терапии АБЦ сопряжена с более выраженным подавлением клинических симптомов активности РА и прогрессирования деструкции суставов, достижением ремиссии у большей части пациентов.

Ключевые слова: серопозитивность; сероконверсия; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; абатацепт.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – роль при ревматоидном артрите и возможность сероконверсии: фокус на абатацепт. Современная ревматология. 2017;11(1):79–86.

Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies – a role in rheumatoid arthritis and the possibility of seroconversion: A focus on abatacept
Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The detection of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies plays a diagnostic and statistical predictive role in rheumatoid arthritis (RA). The decreased concentration of anti-CCP antibodies or their seroconversion is observed for not all groups of anti-inflammatory drugs. Seropositivity for anti-CCP antibodies is a predictor of the higher efficacy of abatacept (ABC). The possibility of seroconversion of anti-CCP antibodies, like rheumatoid factor, during treatment with ABC is associated with the more pronounced suppression of clinical symptoms of RA activity and progressive joint destruction, with remission achievement in a large proportion of patients.

Keywords: seropositivity; seroconversion; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; abatacept.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies – a role in rheumatoid arthritis and the possibility of seroconversion: A focus on abatacept. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):79–86.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-79-86>

Успехи в изучении патогенеза ревматоидного артрита (РА) в последние десятилетия привели к созданию генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетно влияющих на ключевые звенья патологического аутоиммунного воспалительного процесса. Это кардинально изменило возможности подавления активности и прогрессирования РА с формированием стратегии «Тreat to target» и установлением основной цели лечения – достижения ремиссии РА [1]. Данная стратегия успешно внедрена и в нашей стране [2].

Универсальным признаком всех аутоиммунных заболеваний, в том числе РА, является гиперпродукция различных аутоантител. Специфичными для РА являются IgM/IgA –

ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному циклическому виментину (АМЦВ). По данным Е.Л. Насонова и соавт. [3], наилучшей диагностической чувствительностью обладают АМЦВ, а наилучшей диагностической специфичностью – АЦЦП. Цитруллинирование (процесс модификации протеинов; рис. 1) является физиологическим процессом, который протекает не в синовиальной оболочке, а в первую очередь в тканях легкого под влиянием пептидиларгининдеиминазы (РАД), наиболее значимы при РА РАД2 и РАД4. Экспрессия РАД в ткани легких увеличивается у курильщиков и при наличии хронической обструктивной болезни легких [4]. Известно, что ку-

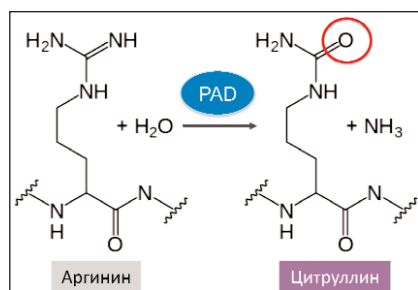


Рис. 1. Цитруллинирование — процесс модификации протеинов

рение является значимым фактором риска развития РА [5, 6]. В ткани легких у курильщиков определяется повышенное содержания цитруллинированных пептидов [7, 8], при наличии аллелей HLA-DRB1-shared epitope курение может инициировать иммунный ответ на цитруллинированные пептиды и вести к развитию АЦЦП-позитивного РА (рис. 2) [9]. Кроме того, АЦЦП гораздо чаще выявляются у курильщиков [10], чем у никогда не куривших [11], а также при наличии ревматоидного поражения легких [12]. Цитруллинирование улучшает связывание белков с некоторыми аллелями HLA класса II и приводит к активации Т-клеток (см. рис. 2) [9].

АЦЦП обнаруживаются в сыворотке крови более чем за 10 лет до возникновения клинических симптомов РА [13–15], что определяет их предиктивную роль. Интересны данные, касающиеся оценки риска развития РА у больных с артралгиями [17]. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ; 1,5 Т) были изучены изменения в проксимальных межфаланговых суставах, запястьях и плюснефаланговых суставах с проведением мультивариантного анализа, включавшего такие показатели, как возраст, семиотика начальных симптомов поражения суставов, уровень СРБ, позитивность по АЦЦП и МРТ-оценка субклинического воспаления. При дальнейшем наблюдении (41–106 нед, медиана — 75 нед) у 30 из 150 больных с артралгиями развились артриты. Строгая ассоциация с развитием артритов отмечена для позитивности по АЦЦП и наличия субклинического воспаления по данным МРТ: соответственно ОР¹ — 6,43 (95% ДИ² 2,57–16,05) и ОР — 5,07 (95% ДИ 1,77–14,50; табл. 1). Через 1 год проспективного наблюдения у 31% больных с выявленным при МРТ воспалением и у 71% с МРТ-признаками воспаления и АЦЦП-позитивностью возникли артриты. АЦЦП является диагностическим маркером РА, входящим в классификационные критерии РА EULAR/ACR 2010 г. [16], а выявление этого маркера и на субклинической стадии РА указывает на высокий риск развития заболевания, превышающий даже риск развития РА при наличии субклинического воспаления по данным МРТ. В другом исследовании, включавшем

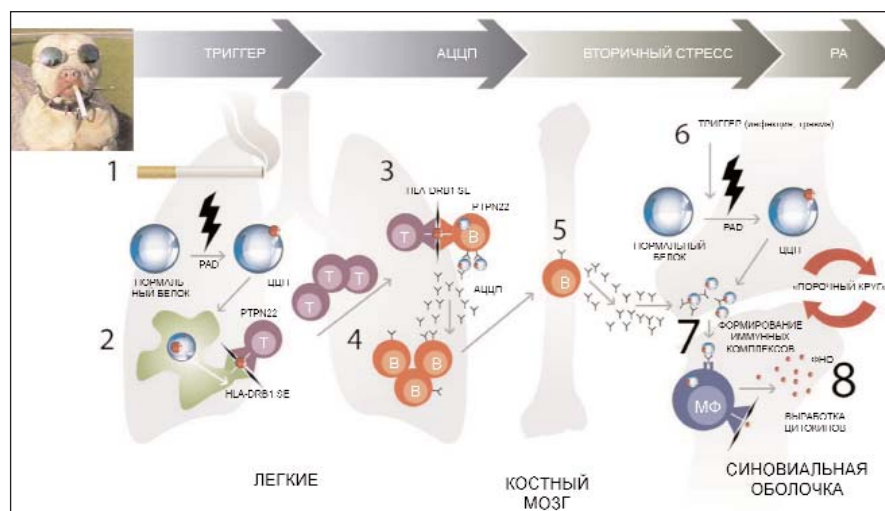


Рис. 2. Переход от цитруллинирования к АЦЦП. ЦЦП — циклический цитруллинированный пептид; МФ — макрофаг

Таблица 1.

Данные мультивариантного регрессионного СОХ-анализа клинических и серологических факторов и выявленного при МРТ субклинического воспаления у больных с последующим развитием артрита

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Возраст, годы	0,95 (0,93–0,996)	0,028
Локализация первых симптомов (артралгий):		
только мелкие суставы	Ref	Ref
только крупные суставы	2,35 (0,41–12,61)	0,34
мелкие и крупные суставы	4,30 (1,70–10,86)	0,002
СРБ, мг/л	1,05 (1,01–1,09)	0,021
АЦЦП+	6,43 (2,57–16,05)	<0,001
Наличие воспаления по данным МРТ	5,07 (1,77–14,50)	0,002

Примечание. Ref — референтное значение.

318 больных с недифференцированным артритом, которых наблюдали в течение 3 лет, ОР развития РА оценивали по наличию параметров, входящих в критерии ACR 1987 г., и позитивности по АЦЦП. Многовариантный анализ показал, что наиболее высокий риск отмечен при выявлении РФ (ОШ³ 8,7; 95% ДИ 2,4–31,2; p=0,001), эрозий в суставах (ОШ 8,7; 95% ДИ 2,4–31,2; p=0,001) и особенно АЦЦП (ОШ 38,6; 95% ДИ 9,9–151,6; p<0,001) [17]. При других заболеваниях процент больных, позитивных по АЦЦП, невелик, за исключением туберкулеза (табл. 2) [18]. АЦЦП может определяться и у здоровых с различной частотой в разных популяциях: в Японии (n=9575) АЦЦП были выявлены у 1,7% здоровых обследованных [19]; в Турции (n=941) — у 1% [20], в крупном европейском исследовании (n=40 136) — у 0,8% [21].

АЦЦП-позитивность играет и прогностическую роль в отношении эволюции РА. Цитруллинированные протеины изменяют дифференциацию остеокластов, и АЦЦП инду-

¹ОР — отношение рисков.

²ДИ — доверительный интервал.

³ОШ — отношение шансов.

цируют активацию остеокластов [22]. Серопозитивность по АЦЦП прогнозирует развитие деструкции при РА независимо от позитивности по РФ [23], появление новых эрозий при позитивности по АЦЦП происходит независимо от концентрации РФ [24]. В исследовании SWEFOT показано, что позитивность по АЦЦП коррелировала с достоверным увеличением общего счета Шарпа ($p=0,001$), а выявление антител к другим цитруллинированным протеинам либо не приводило к достоверному увеличению общего счета Шарпа (АМЦВ; $p=0,079$), либо динамика этого показателя была менее выражена (антитела к цитруллинированному фибриногену; $p=0,022$) [25]. Многолетние наблюдения течения РА подтверждают, что серопозитивность по АЦЦП ассоциируется с более тяжелым вариантом болезни, сопровождающимся и более высокой активностью, и более выраженным прогрессированием деструкции мелких суставов [26]. О более активном течении РА у позитивных по АЦЦП больных свидетельствует и то, что у них достоверно чаще отмечается развитие ишемической болезни сердца ($p<0,025$) и выше смертность от сердечно-сосудистых осложнений ($p<0,05$) [27]. Серопозитивность по АЦЦП и РФ считаются факторами неблагоприятного прогноза при РА в рекомендациях EULAR, ACR и отечественных рекомендациях по ведению больных РА [28–31].

Таким образом, уменьшение концентрации АЦЦП или его сероконверсия на фоне лечения должны позитивно отразиться на течении РА. В исследовании SWEFOT [25] снижение уровня АЦЦП в течение первых 3 мес монотерапии метотрексатом (МТ) не зависело от клинического улучшения, а дальнейшая терапия с присоединением либо еще двух базисных противовоспалительных препаратов — БПВП (сульфасалазина — СУЛЬФ — и плаквенила), либо инфликсимаба (ИНФ) приводила к уменьшению концентрации АЦЦП именно у ответивших на лечение по критериям EULAR. Интересно, что различий в изменении концентрации АЦЦП на фоне тройной терапии БПВП или ИНФ не выявлено. Имеются сообщения о том, что уменьшение концентрации АЦЦП отмечалось на ранних стадиях болезни, но не коррелировало с клиническим улучшением [26, 32, 33]. Однако есть также данные, что снижение уровня АЦЦП коррелировало с позитивным результатом терапии независимо от длительности РА: при лечении 143 позитивных по РФ и АЦЦП больных РА синтетическими или биологическими препаратами снижение титров РФ было достоверно большим, чем снижение концентрации АЦЦП (на 35,6 и 15,2% соответственно), при этом уменьшение уровня и АЦЦП, и РФ было достоверно более выраженным у отвечающих на терапию больных ($p=0,034$ и $p=0,01$ соответственно) [34]. При оценке связи позитивности по АЦЦП с эффектом терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α

Таблица 2. Выявление АЦЦП при других заболеваниях (не РА)

Заболевание	Число больных	Число АЦЦП-позитивных больных
Псориатический артрит	1343	115 (8,6)
СКВ	1078	84 (8,0)
Синдром Шёгрена	609	35 (5,7)
Спондилоартропатии	414	10 (2,3)
ССД/Crest-синдром	380	26 (6,8)
Гепатит с криоглобулинемией	285	10 (3,5)
Остеоартрит	182	4 (2,2)
Ювенильный идиопатический артрит	169	13 (7,7)
Ревматическая полимиалгия	146	0
Гранулематозный васкулит	107	5 (4,7)
Туберкулез	96	33 (34,3)
Полимиозит/дерматомиозит	75	0
Фибромиалгия	74	2 (2,7)
Подагра, псевдоподагра	58	0

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: в скобках — процент больных. СКВ — системная красная волчанка; ССД — системная склеродермия.

(ФНО α) не получено достоверной корреляции (при высокой гетерогенности Z-критерий = 1,59; $p=0,11$) [35]. В крупном когортном исследовании, включавшем 204 больных РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ) в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в комбинации с различными БПВП (97% больных использовали МТ в дозе $14,4\pm 4,0$ мг/нед) и глюкокортикоиды — ГК (64,7% больных — в дозе $9,2\pm 7,7$ мг/сут), было показано, что эффект ТЦЗ не зависит от позитивности по РФ или АЦЦП [36]. Известно, что серопозитивность по РФ и АЦЦП является предиктором эффекта ритуксимаба [37], препарата второй линии среди ГИБП в соответствии с последними международными и отечественными рекомендациями [28–31].

В настоящем сообщении освещаются вопросы эффективности АБЦ в зависимости от серопозитивности по АЦЦП и РФ, а также влияние сероконверсии аутоантител на исходы РА.

АБЦ (СТЛА-4) является полностью человеческим протеином, который селективно действует как модулятор ко-стимуляции Т-клеток. Он применяется для лечения РА с умеренной и высокой активностью у больных с неадекватным ответом на один или более БПВП, включая МТ, или ингибиторы ФНО α , используется в двух формах — внутривенной и подкожной [38–41]. Клиническая эффективность и безопасность АБЦ при РА, в том числе возможность подавления рентгенологического прогрессирования [42], продемонстрированы в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [43, 44].

В последние годы проведен ряд работ, в которых изучали способность АБЦ влиять на параметры активности и прогрессирования РА у пациентов с ранней стадией заболе-

ОБЗОРЫ

Таблица 3. Частота сероконверсии различных изотипов АЦЦП через 365 дней у больных, получавших АБЦ + МТ, монотерапию АБЦ или МТ (исследование AVERT)

Изотип АЦЦП	Сутки исследования	Число серопозитивных больных		
		АБЦ + МТ (n=118)	АБЦ (n=112)	МТ (n=113)
IgG	1-е	113 из 113 (100)	106 из 106 (100)	108 из 108 (100)
	365-е	91 из 98 (92,9)	85 из 90 (94,4)	83 из 88 (94,3)
IgA	1-е	35 из 35 (100)	36 из 36 (100)	33 из 33 (100)
	365-е	19 из 31 (61,3)	26 из 31 (83,9)	20 из 27 (74,1)
IgM	1-е	66 из 66 (100)	62 из 62 (100)	72 из 72 (100)
	365-е	34 из 60 (56,7)	42 из 51 (82,4)	43 из 57 (75,4)

вания и наличием неблагоприятных прогностических маркеров, в частности позитивности по АЦЦП.

Связь эффекта АБЦ с исходной серопозитивностью по АЦЦП была оценена в исследовании AMPLE [45, 46]. В этом исследовании проводилось прямое сравнение подкожной формы АБЦ и адалимумаба (АДА) у пациентов с РА длительностью не более 5 лет и неадекватным ответом на МТ в стабильной дозе ≥ 15 и ≤ 25 или $\geq 7,5$ мг/нед при документированной непереносимости более высоких доз; пациенты были серопозитивны по РФ или АЦЦП. Рандомизировано 646 пациентов (318 получали АБЦ 125 мг/нед и 328 — АДА 40 мг раз в 2 нед) в комбинации с МТ. Средняя недельная доза в группе МТ составляла $17,5 \pm 6,4$ мг, в группе АДА — $17,3 \pm 6,2$ мг, около 15% больных каждой группы получали также другие БПВП (гидроксихлорохин или СУЛЬФ), а 65,1 и 64,0% больных соответственно использовали ГК. Закончили 2-летний период лечения 252 (79,2%) и 245 (74,7%) больных в группах АБЦ и АДА [45]. По данным исследования, оба препарата были одинаково эффективны по критериям ACR20, 50, 70; процент больных, достигших ремиссии или низкой активности РА по индексам DAS28, CDAI, SDAI, также был равным в обеих группах [42]. За 2 года нежелательные явления (НЯ) отмечены у 92,8% больных, получавших АБЦ, и у 91,5%, леченных АДА, серьезные НЯ зарегистрированы у 13,8 и 16,5%, а отмена из-за НЯ — у 1,6 и 4,9% больных соответственно. У 80% пациентов проводилось оценка в динамике повреждения суставов по данным рентгенографии. Подавление рентгенологического прогрессирования было одинаковым в обеих группах и соответствовало данным, полученным в более ранних РКИ.

Исходно статус по АЦЦП-2 (позитивность/негативность) и их концентрацию определяли с использованием анти-ЦЦП-2 IgG ELISA (как и в ниже описываемых исследованиях) [46]. Пациенты с концентрацией АЦЦП-2 IgG 25 AU/ml считались позитивными, далее они были разделены на равные квартили (Q_1 – Q_4 — высшая концентрация). До начала лечения образцы сывороток получены у 508 больных, из которых 120 (23,6%) были негативными по АЦЦП-2 и 388 (76,4%) — позитивными. Число позитивных пациентов в группе АБЦ и в группе АДА, характеристика больных в каждом квартиле АЦЦП-2 не различались.

Хотя в целом ответ по критериям EULAR достигнут у одинакового числа больных в обеих группах [45], снижение DAS28 (СРБ) было меньшим у больных исходно серонегативных по АЦЦП-2, чем у позитивных больных. За 2 года уменьшение DAS28 (СРБ) у получавших АБЦ было достоверно больше в группе с высокой концентрацией АЦЦП-2 (Q_4), чем в в группах Q_1 – Q_3 ; в группах Q_1 – Q_3 по сравнению с

Q_4 зарегистрированная средняя разница (95% ДИ) составила $-0,69$ (от $-1,5$ до $-0,23$; $p=0,003$). У больных, получавших АДА, улучшение было равным во всех квартилях: $-0,21$ (от $-0,64$ до $+0,23$; $p=0,358$). Такие же данные получены и в отношении динамики функционального индекса HAQ-DI. Частота развития ремиссии по DAS28 (СРБ), CDAI или SDAI была ниже у исходно серонегативных по АЦЦП-2 больных. У пациентов, получавших АБЦ, частота достижения ремиссии по CDAI и SDAI была также выше в группе с более высоким АЦЦП-2 (Q_4) через 1 и 2 года, чего не наблюдалось у больных, леченных АДА. А частота достижения ремиссии по DAS28 (СРБ) была наивысшей в группе с Q_4 АЦЦП-2 в обеих лечебных группах.

Таким образом, в исследовании AMPLE было показано, что эффективность и АБЦ, и АДА была выше у серопозитивных по АЦЦП-2 пациентов. Но в группе больных, получавших АБЦ, отмечалось также увеличение эффекта при более высоких концентрациях АЦЦП-2 (Q_4 — 1060–4984 AU/ml).

Связь сероконверсии АЦЦП у пациентов с ранним РА с течением клинических проявлений болезни оценивали в исследовании AVERT [47]: 351 пациент с активными симптомами синовита в 2 суставах в течение 8 нед с DAS28 (СРБ) 3,2, позитивный по АЦЦП-2. Пациенты ранее либо не получали МТ, либо получали его в дозе 10 мг/нед в течение 4 нед, но не принимали этот препарат в течение 1 мес до включения в исследование. Допускался прием ГК в стабильной дозе 10 мг/сут в течение 4 нед, доза в течение первого года (двойной слепой период) не должна была меняться. На первые 12 мес больные были рандомизированы (1:1:1) в 3 группы: АБЦ + МТ (n=119), монотерапия АБЦ (n=116) и монотерапия МТ (n=116). АБЦ назначали подкожно в дозе 125 мг/нед, начальная доза МТ составляла 7,5 мг/нед и увеличивалась до 15–20 мг/нед в течение 6–8 нед (10 мг/нед получали больные с непереносимостью более высоких доз). Всем пациентам назначали фолиевую кислоту в обычных дозах.

Пациенты, достигшие ремиссии ($DAS28 \leq 3,2$) к 12-му месяцу, переходили во второй этап исследования с отменой всех видов терапии (АБЦ и МТ одновременно и ГК в течение 1 мес). Пациенты, не достигшие ремиссии ($DAS28 > 3,2$), прекращали исследование.

Комбинация АБЦ с МТ позволила достичь ремиссии по DAS28 у статистически достоверно большего числа больных, чем только при назначении МТ (60,9 и 45,2% больных соответственно; $p=0,010$). Частота достижения ремиссии у больных, получавших монотерапию АБЦ к 57-му дню также была выше, чем при лечении МТ, что сохранялось на протяжении всего периода лечения.

ОБЗОРЫ

Снижение уровня АЦЦП-2 IgM (от исходного уровня до 365-го дня; средний $\% \pm SE$) составило в группе АБЦ + МТ $-26,3 \pm 7,3$; монотерапии АБЦ $-0,2 \pm 8,2$ или МТ $-24,1 \pm 4,8$ AU/ml [47]. Назначение комбинации АБЦ + МТ приводило к снижению доли пациентов с положительными изотипами АЦЦП-IgM к 365-му дню на 43,3% (56,7% против 100%; табл. 3) [48]. При этом на фоне лечения АБЦ + МТ у исходно позитивных по АЦЦП-2 (изотип IgM) пациентов отмечалось более частое развитие ремиссии по оцениваемым индексам активности (рис. 3) [49]. Важно, что частота достижения ремиссии по критериям Boolean была наиболее высокой в группе пациентов, получавших АБЦ + МТ, при сероконверсии АЦЦП — у 65% больных по сравнению с 41,2% при сохранении позитивности по АЦЦП. На фоне монотерапии АБЦ частота достижения Boolean-ремиссии также была выше при сероконверсии АЦЦП, чем при сохранении антител в сыворотке крови — у 44,4 и 23,8% пациентов соответственно. В группе больных, получавших монотерапию МТ, частота развития полной ремиссии была ниже, чем в двух других группах, и не зависела от сохранения или исчезновения АЦЦП в сыворотке крови — у 27,9 и 28,6% больных соответственно [49].

Результаты исследования AVERT [49] согласуются с данными исследования AMPLE [45] о более высокой эффективности АБЦ у больных, позитивных по АЦЦП-2. А способность АБЦ вызывать сероконверсию АЦЦП приводит к более частому развитию полной клинико-лабораторной ремиссии [49].

Влияние блокады костимуляции на титр аутоантител и показатели прогрессирования повреждения суставов оценивали в 2-летнем исследовании IIIb фазы AGREE [50] и исследовании ADJUST [51]. В исследование AGREE было включено 509 пациентов с ранней стадией РА (длительность болезни 2 года), активным воспалением (число припухших

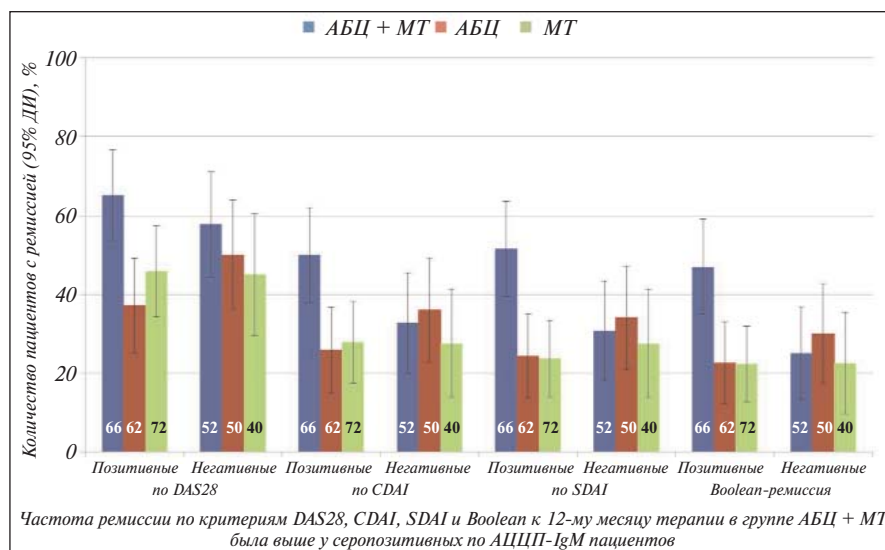


Рис. 3. Частота ремиссии к 12-му месяцу в зависимости от серопозитивности по АЦЦП-IgM в начале терапии. Цифры в столбцах — общее число больных

суставов 10; СРБ 0,45 мг/дл), серопозитивностью по РФ и/или АЦЦП. Больные были рандомизированы (1:1) в 2 группы: получающие АБЦ + МТ ($n=256$) и МТ + плацебо ($n=253$). МТ назначали в первоначальной дозе 7,5 мг/нед с ее увеличением до 15 мг/нед в течение 4 нед и далее до 20 мг/нед к 8-й неделе исследования. Через 12 мес оценивали клинический эффект и рентгенологические параметры прогрессирования деструкции в мелких суставах кистей и стоп. После окончания 12-месячного двойного слепого периода все больные, закончившие первый этап исследования (90,6% в группе АБЦ + МТ и 89,7% в группе МТ + плацебо), в открытом периоде получали комбинацию АБЦ и МТ ($n=459$). Клиническая эффективность АБЦ + МТ в течение первых 12 мес, как и ожидалось, была выше, чем при лечении только МТ: ремиссия по DAS28 (СРБ) была достигнута у 46,1 и 26,9% пациентов соответственно ($p<0,001$). За 2-й год исследования при добавлении АБЦ к МТ увеличился процент больных, достигших ремиссии (с 26,9 до 44,5%), низкой активности по индексу DAS (с 43,2 до 60,4%) и эффекта терапии по критериям ACR70 (с 31,7 до 49,8%). Рентгенологическое прогрессирование за 2 года было достовер-

Таблица 4. Пропорция пациентов с сероконверсией, по данным исследований AGREE и ADJUST

Исследование	Препарат	6 мес число больных с сероконверсией	95% ДИ	12 мес число больных с сероконверсией	95% ДИ
Пропорция пациентов с сероконверсией РФ (от позитивности к негативности)					
ADJUST*	АБЦ Плацебо	5 из 18 (27,8) 1 из 13 (7,7)	20,1 (-12,7; 48,5)	0 из 11 1 из 8 (12,5)	-12,5 (-52,7; 17,9)
AGREE	АБЦ+МТ МТ	39 из 230 (17,0) 22 из 231 (9,5)	9,1 (-9,3; 29,2)	41 из 222 (18,5) 32 из 219 (14,6)	3,9 (-3,5; 11,2)
Пропорция пациентов с сероконверсией АЦЦП (от позитивности к негативности)					
ADJUST*	АБЦ Плацебо	20 из 22 (90,9) 0 из 19	9,1 (-9,3; 29,2)	13 из 15 (86,7) 0 из 10	13,3 (-19,6; 41,0)
AGREE	АБЦ+МТ МТ	15 из 227 (6,6) 6 из 208 (2,9)	3,7 (-0,8; 8,2)	15 из 212 (7,1) 9 из 198 (4,5)	2,5 (-2,5; 7,6)

*Монотерапия прекращалась через 6 мес.

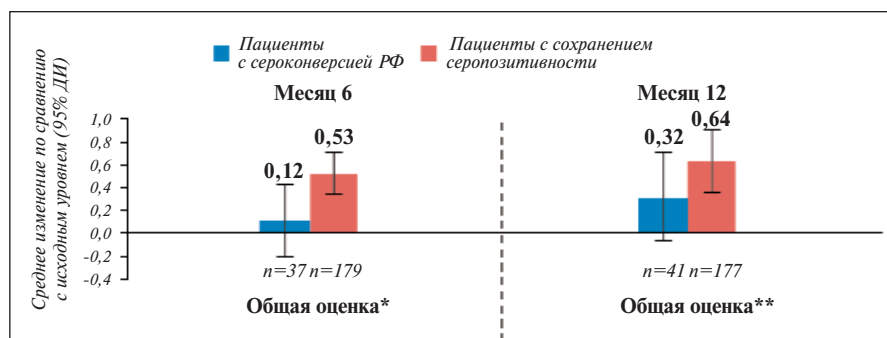


Рис. 4. Рентгенологические исходы у пациентов с сероконверсией РФ, получающих АБЦ + МТ, по сравнению с пациентами, у которых сохранилась серопозитивность. * — исходные средние (SD) для пациентов с сероконверсией РФ и пациентов с сохранением положительного статуса составили 6,74 (10,67) и 7,84 (9,38) соответственно; ** — SD для пациентов с сероконверсией РФ и пациентов с сохранением положительного статуса составили 6,26 (9,86) и 7,92 (9,51)

но меньшим в группе, получавшей изначально АБЦ + МТ: увеличение общего счета Шарпа на 0,84 по сравнению с его увеличением на 1,75 в группе, начавшей лечение только МТ ($p < 0,001$). У больных, изначально получавших комбинацию АБЦ и МТ, в течение 1-го года в 61,2% случаев и к концу 2-го года в 91,1% случаев не отмечалось рентгенологического прогрессирования деструкции суставов. В группе больных, леченных только МТ, отсутствие рентгенологического прогрессирования к концу 1-го года зарегистрировано в 52,9% случаев, а к концу 2-го года (при присоединении АБЦ к МТ) — уже в 83,5%.

Способность АБЦ вызывать сероконверсию РФ и АЦЦП оценена у пациентов, включенных в исследование AGREE (ранний РА) [50], к которым были присоединены пациенты, участвовавшие в исследовании ADJUST [51, 52] (недифференцированный артрит или очень ранний РА с позитивностью по АЦЦП). В исследовании ADJUST вошли больные, ранее не получавшие БПВП, с длительностью симптомов < 18 мес, числом припухших суставов ≥ 2 , позитивные по АЦЦП и/или РФ. После рандомизации (1:1) больные в течение 6 мес получали либо монотерапию АБЦ ($n=28$), либо плацебо ($n=28$). Через 6 мес проводили анализ сероконверсии и лечение прекращали. Больных наблюдали в течение последующих 2 лет для оценки развития РА, соответствующего критериям ACR 1987 г. [53]. В объединенной группе 100 и 89% больных из исследований ADJUST и AGREE соответственно были позитивны по АЦЦП, 79 и 97% — по РФ. Сероконверсия РФ и АЦЦП отмечена в обоих исследованиях (табл. 4). В целом для группы больных, получавших АБЦ + МТ в исследовании AGREE, изменение титра РФ к 6 мес ($M \pm SD$) составило $-133 \pm 38,4$ и к 12 мес $-111 \pm 45,2$. Среди

участников исследования AGREE с сероконверсией РФ от позитивного к негативному статусу средний процент уменьшения болезненных и припухших суставов к 12 мес был -75 (95% ДИ от -85 до -66) и -76 (95% ДИ от -87 до -65), а при сохранении позитивности он составил -79 (95% ДИ от -84 до -73) и -84 (95% ДИ от -87 до -80). Таким образом, применение АБЦ в комбинации с МТ приводит к сероконверсии РФ у большей части больных с ранним артритом по сравнению с монотерапией МТ. В исследовании ADJUST процент больных с сероконверсией по АЦЦП был гораздо выше (см. табл. 4). При этом у пациентов с недифференцированным артритом/очень ранним РА сероконверсия АЦЦП отмечалась и к

12-му месяцу (через 6 мес после отмены АБЦ), что подтверждает возможность АБЦ (разрыв костимуляторного пути активации Т-клеток) влиять на формирование этих антител.

Рентгенологические данные, полученные в исследовании ADJUST, показали, что АБЦ на очень ранней стадии воспаления не только способствует сероконверсии АЦЦП, но и выражено подавляет прогрессирование РА. Так, общий счет повреждений за 1-й год исследования по методу Sharp в модификации Genant'a [54] составил при назначении АБЦ или плацебо 0 против 1,1 балла по общему счету Шарпа и 0 против 0,9 балла по счету эрозий. Различия в данных МРТ показали значительную способность АБЦ влиять на счет эрозий, остеоита и синовита: среднее изменение по сравнению с исходными данными в этой группе составило 0; 0,2 и 0,2, а группе плацебо — соответственно 5,0; 6,7 и 2,3 [51]. У больных, включенных в исследование AGREE, прогрессирование было значимо менее выраженным при сероконверсии РФ (рис. 4).

Представленные данные РКИ последних лет позволяют заключить:

1. Эффективность АБЦ выше у больных, позитивных по АЦЦП, особенно при выявлении высоких концентраций АЦЦП.
2. Сероконверсия АЦЦП и РФ определяет лучший клинический и рентгенологический исход РА.
3. Назначение АБЦ, прерывающего активацию Т-клеток путем ингибции костимуляции на очень ранних стадиях РА (и при недифференцированном серопозитивном по АЦЦП артрите), позволяет быстро достичь сероконверсии АЦЦП с сохранением серонегативности и после отмены препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
2. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? Adopting a global strategy to improve outcomes locally. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):381-2. doi: 10.1093/rheumatology/keu156. Epub 2014 Apr 15.
3. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):230-7. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects for researches. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):230-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-230-237.
4. Lugli EB, Correima RE, Fisher R, et al. Expression of citrulline and homocitrulline residues in the lungs of non-smokers and smokers: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015

- Jan 20;17:9. doi: 10.1186/s13075-015-0520-x.
5. Hatchinson D, Sherstone L, Moots R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis*. 2001 Mar;60(3):223-7.
 6. Kallberg H, Ding B, Padjuko L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):508-11. doi: 10.1136/ard.2009.120899. Epub 2010 Dec 13.
 7. Makrygiannakis D, Harmansson M, Ulfregren AK, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lung and increase citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct;67(10):1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192. Epub 2008 Apr 15.
 8. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):38-46.
 9. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K, et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:651-75. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090244.
 10. Ruiz-Esquivel V, Gomara MJ, Peinado VI, et al. Anti-citrullinated peptide antibodies in the serum of heavy smokers without rheumatoid arthritis. A differential effect of chronic obstructive pulmonary disease? *Clin Rheumatol*. 2012 Jul;31(7):1047-50. doi: 10.1007/s10067-012-1971-y. Epub 2012 Mar 31.
 11. Kaushik VV, Hutchinson D, Desmond J, et al. Association between bronchiectasis and smoking in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):1001-2.
 12. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Ronald P, et al. High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jun;38(6):979-82. doi: 10.3899/jrheum.101261. Epub 2011 Mar 1.
 13. Brink M, Hansson M, Mathsson L, et al. Multiplex analysis of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):899-910. doi: 10.1002/art.37835.
 14. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. A study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):380-6.
 15. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, et al. Antibody against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2741-9.
 16. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
 17. Van Gaalen FA, Linn-Rasker PN, van Venrooij VJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis. Prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):709-15.
 18. Aggarwal R, Liao K, Nair R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov 15;61(11):1472-83. doi: 10.1002/art.24827.
 19. Nerao C, Ohmura K, Ikari K, et al. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1818-27. doi: 10.1002/acr.22385.
 20. Tasliyurt T, Kisacik B, Kaya SU, et al. The frequency of antibodies against cyclic citrullinated peptides and rheumatoid factor in healthy population: a field study of rheumatoid arthritis from northern Turkey. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):939-42. doi: 10.1007/s00296-012-2458-5. Epub 2012 Jul 25.
 21. Van Zanten A, Arends S, Roozendaal C, et al. Presence of anticitrullinated protein antibodies in a large population-based cohort from the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan 2. pii: annrheumdis-2016-209991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209991. [Epub ahead of print]
 22. Krishnamurthy A, Joshua V, Hensvold AH, et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):721-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208093. Epub 2015 Nov 26.
 23. Van der Linden MP, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of antimodified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Aug;60(8):2232-41. doi: 10.1002/art.24716.
 24. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, et al. Additive effect anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205428. Epub 2014 Aug 12.
 25. Kastbom A, Forslind K, Ennestam S, et al. Changes in the anticitrullinated peptide antibody response in relation to therapeutic outcome in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):356-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205698. Epub 2014 Dec 30.
 26. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predict worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1744-9. Epub 2005 Apr 20.
 27. Lopez-Longo FJ, Oliver-Minnaro D, de la Torre I, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):419-24. doi: 10.1002/art.24390.
 28. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
 29. Combe B, Landewe R, Daen C, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. [Epub ahead of print]
 30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6.
 31. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2016;54(прил 2):1-17. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» — 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(S2):1-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
 32. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3776-82.
 33. Barra L, Bykerk V, Pope JE, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol*. 2013 Aug;40(8):1259-67. doi: 10.3899/jrheum.120736. Epub 2013 Feb 1.
 34. Bohler C, Radner H, Smolen JS, et al. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):241-4. doi: 10.1136/

- annrheumdis-2012-202297. Epub 2012 Oct 19.
35. Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89442. doi: 10.1371/journal.pone.0089442. eCollection 2014.
36. Pers YM, Fortunet C, Constant E, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):76-84. doi: 10.1093/rheumatology/ket301. Epub 2013 Sep 19.
37. Sellam J, Hendel-Chavez H, Rouanet S, et al. B cell activation biomarkers as predictive factors. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1575-80.
38. Vicente Rabaneda EF, Herrero-Beaumont G, Castaneds S. Update on the use abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jul;9(7):599-621. doi: 10.1586/1744666X.2013.811192.
39. Orencia (250 mg powder for concentrate for solution for infusion) Summary of product characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19714/SPC/>
40. Orencia (125 mg solution for injection) Summary of product characteristics. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27216/SPC/>
41. Product monograph: Orencia (Abatacept). http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/Orencia_EN_PM.pdf
42. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1084-9. Epub 2007 Dec 17.
43. Schiff M. Subcutaneous abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):986-97. doi: 10.1093/rheumatology/ket018.
44. Keating GM. Abatacept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013 Jul;73(10):1095-119. doi: 10.1007/s40265-013-0080-9.
45. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings for AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):86-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203843. Epub 2013 Aug 20.
46. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anticyclic peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-years results from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):709-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207942. Epub 2015 Sep 10.
47. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluation drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from phase 3b, multicenter, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106. Epub 2014 Nov 3.
48. Huizinga TW, Connolly SE, Furst DE, et al. The impact on anti-citrullinated protein antibody isotypes and epitope fine specificity in patients with early RA treated with abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2014;66(suppl. 10):S666.
49. Huizinga TW, Connolly SE, Johnsen A, et al. Efficacy Outcomes Following Treatment with Abatacept Plus Methotrexate in the Avert Trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(suppl. 2):234-5.
50. Bathon J, Robleset M, Ximenes AC, et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-year outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1949-56. doi: 10.1136/ard.2010.145268. Epub 2011 Aug 6.
51. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar; 69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23.
52. Huizinga TW, Emery P, Westhovens R, et al. Rate of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor seroconversion in patients with undifferentiated arthritis or early rheumatoid arthritis treated with abatacept. *Arthritis Rheum*. 2011;63(suppl.10):S872.
53. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
54. Genant HK. Method of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1983 Dec 30;75(6A):35-47.

Поступила 11.02.2017

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Бристол-Майерс Сквипб». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Резолюция Совета российских экспертов: «Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита»

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва, Россия
107076, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

26 ноября 2016 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет российских экспертов в области дерматологии и ревматологии, на котором обсуждались нерешенные вопросы и новые возможности терапии псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). В совещании приняли участие ведущие эксперты в области ревматологии и дерматологии. Были проанализированы данные, в том числе и зарубежные рекомендации, касающиеся нового представителя класса малых молекул — апремиласта (зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г.), с целью определить место препарата в алгоритмах лечения среднетяжелого и тяжелого Пс и ПсА. Эксперты пришли к следующим выводам: применение апремиласта расширяет существующие возможности лечения Пс и ПсА; препарат можно назначать пациентам с бляшечным Пс среднетяжелой и тяжелой степени, активным ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами или наличии противопоказаний к ним. Апремиласт можно рекомендовать пациентам с сопутствующими заболеваниями; целесообразно проведение фармакоэкономического анализа и получение опыта использования апремиласта в медицинских учреждениях Российской Федерации.

Ключевые слова: совещание российских экспертов; псориаз; псориатический артрит; лечение; ингибитор фосфодиэстеразы 4.

Контакты: Алексей Алексеевич Кубанов; rmapo@rmapo.ru

Для ссылки: Резолюция Совета российских экспертов: «Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита». Современная ревматология. 2017;11(1):87–89.

Resolution of the Council of Russian Experts: Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, as a representative of a new class of small molecule compounds: Its place in the treatment of moderate or severe psoriasis and psoriatic arthritis

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
3, Korolenko St., Build. 6, Moscow, 107076

On November 26, 2016, Moscow hosted an Interdisciplinary Council of Russian Experts in Dermatology and Rheumatology, which discussed the unsolved problems and new possibilities of therapy for psoriasis (Ps) and psoriatic arthritis (PsA). The meeting was attended by leading experts in rheumatology and dermatology. The experts analyzed data, including the foreign guidelines relating to the new representative of a class of small molecule compounds, apremilast (registered in the Russian Federation in 2016) in order to determine the place of the drug in algorithms for treatment of moderate and severe Ps and PsA.

They came to the following conclusions: the use of apremilast extends the existing possibilities for treating Ps and PsA; the drug can be administered to patients with moderate-to-severe plaque Ps or active PsA in case of the insufficiently efficiency or intolerance of previous therapy with disease-modifying antirheumatic drugs or contraindications to their use. Apremilast may be recommended in patients with concomitant diseases; it is appropriate to carry out a pharmaco-economic analysis and to get experience with apremilast in the healthcare facilities of the Russian Federation.

Keywords: meeting of Russian experts; psoriasis; psoriatic arthritis; treatment; phosphodiesterase 4 inhibitor.

Contact: Aleksey Alekseevich Kubanov; rmapo@rmapo.ru

For reference: Resolution of the Council of Russian Experts: Apremilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, as a representative of a new class of small molecule compounds: Its place in the treatment of moderate or severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2017;11(1):87–89.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-87-89>

26 ноября 2016 г. в Москве состоялся междисциплинарный Совет российских экспертов в области дерматологии и ревматологии под председательством заместителя директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова.

В совещании экспертов приняли участие представители академической науки, профессорско-преподавательского состава и практического здравоохранения Российской Федерации: А.Л. Бакулев (Саратов), Д.Е. Каратеев (Москва), Т.В. Коротаева (Москва), М.М. Кохан (Екатеринбург), А.В. Самцов (Санкт-Петербург), Е.В. Соколовский (Санкт-Петербург), М.М. Хобейш (Санкт-Петербург) и др.

На совещании обсуждались нерешенные вопросы и новые возможности и принципы терапии псориаза (Пс) и псориатического артрита (ПсА). Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул апремиласте, который зарегистрирован в Российской Федерации в 2016 г., с целью определить его место в алгоритмах лечения среднетяжелого и тяжелого Пс и ПсА, выявить клинический профиль пациентов, которым целесообразно назначение этого препарата.

В настоящий момент для терапии среднетяжелых и тяжелых форм Пс и ПсА применяются методы традиционной системной терапии и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые позволяют достичь высоких результатов, однако их назначение зачастую ограничено первичной неэффективностью или снижением эффективности терапии со временем, развитием серьезных нежелательных явлений (НЯ), что делает невозможным продолжение лечения данными методами. В среднем 40–50% пациентов вынуждены прекратить терапию метотрексатом и другими системными препаратами в связи с недостаточной эффективностью (в 20% случаев) или неудовлетворительной переносимостью (до 30%). По результатам зарубежных регистров, через 2 года лечения до 30–50% пациентов прекращают терапию биологическими препаратами из-за первичной или вторичной неэффективности (до 30%) или развития НЯ, в основном серьезных инфекций (до 20%). Ограничения, связанные с безопасностью или эффективностью имеющихся лекарственных средств, определяют актуальность продолжающихся исследований патогенеза Пс и ПсА для поиска новых таргетных методов терапии данных заболеваний.

В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрирован препарат для лечения бляшечного Пс среднетяжелой и тяжелой степени и активного ПсА — апремиласт, который относится к новому классу малых молекул, или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Эксперты отметили принципиальное отличие механизма действия апремиласта, который является высокоспецифичным ингибитором фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), заключающееся во внутриклеточном воздействии на сигнальные пути и факторы, задействованные в патогенезе Пс и ПсА. Апремиласт специфически ингибирует ФДЭ4 внутри клеток, участвующих в процессе воспаления. При угнетении ФДЭ4 возрастает количество циклического аденозинмонофосфата, что в свою очередь ведет к подавлению воспалительной реакции за счет снижения продукции фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 12,

ИЛ23, ИЛ17 и других провоспалительных факторов, а также повышения уровня противовоспалительных цитокинов, например ИЛ10.

Эксперты обсудили международные данные и результаты клинических исследований апремиласта в терапии Пс и ПсА. Результаты рандомизированных клинических исследований ESTEEM 1–2 показали, что препарат эффективен у пациентов со среднетяжелым и тяжелым Пс, в том числе его проблемными формами (Пс ногтей, волосистой части головы, ладонно-подошвенный Пс). В клинических исследованиях PALACE 1–4 было доказано, что при ПсА апремиласт эффективен в отношении периферического артрита, дактилита, энтезита, Пс, а также достоверно повышает физическую активность и улучшает качество жизни пациентов. Продемонстрировано также, что пероральный прием 30 мг апремиласта 2 раза в день позволяет достичь улучшения по критериям ACR20, ACR50, ACR70, PASI75 соответственно у 61,3; 30,7; 12 и 35,4% пациентов через 1 год терапии и у 66,5; 37,3; 21 и 49,4% через 2 года терапии. В клинических исследованиях эффект терапии апремиластом сохранялся в течение 3 лет лечения. Согласно данным систематического анализа, эффективность апремиласта в лечении ПсА сопоставима с эффективностью ингибиторов ФНО α через 24 нед терапии. В клинических исследованиях показано, что апремиласт эффективен как у пациентов, ранее не получавших традиционную системную или биологическую терапию, так и у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии биологическими препаратами.

Наиболее частыми НЯ при терапии апремиластом были диарея и тошнота, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей. Сводный анализ данных, включавший пациентов, принимавших апремиласт в исследованиях ESTEEM и PALACE в течение 3 лет (1905 пациента, 3527 пациентолет), показал, что частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых НЯ, злокачественных новообразований и тяжелых инфекций (на 100 пациентолет) в группе пациентов, получавших апремиласт, была сопоставима с таковой в группе плацебо в течение плацебоконтролируемого периода (16 нед) и сохранялась на низком уровне при длительном лечении (до 156-й недели терапии). В клинических исследованиях не зарегистрировано случаев тяжелых оппортунистических инфекций или значимого отклонения лабораторных показателей. Подобный стабильный профиль безопасности определил следующие особенности назначения и применения апремиласта на практике: возможность назначения пациентам с латентным туберкулезом, другими инфекциями, а также пациентам с неблагоприятным коморбидным фоном (метаболическим синдромом, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Таким образом, апремиласт, являясь представителем нового класса малых молекул, или таргетных синтетических БПВП, не относится к классу ГИБП или традиционных БПВП, что определяет ряд особенностей его клинического применения: отсутствие иммуногенности и, соответственно, «феномена ускользания эффекта», отсутствие гепатотоксичности и низкий риск развития серьезных инфекций, онкологических или сердечно-сосудистых осложнений. Применение апремиласта перспективно, учитывая его пероральный прием, возможность сокращения периодичности и объема регулярного мониторинга и скрининга на туберкулез, что особенно актуально для уда-

ленных территорий Российской Федерации, где терапия, например ГИБП, сопряжена со значительными трудностями для пациентов в связи с необходимостью введения препарата в условиях ЛПУ и осуществления регулярного мониторинга на фоне лечения.

Эксперты также уделили внимание международным рекомендациям, в соответствии с которыми апремиласт показан пациентам со среднетяжелым, тяжелым Пс и/или ПсА при неэффективности/непереносимости традиционной системной терапии (или БПВП) до назначения биологической терапии.

В ходе дискуссии эксперты обсудили место апремиласта в российской дерматологической и ревматологической практике и, соответственно, клинические профили пациентов для назначения апремиласта. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам:

1. Применение апремиласта расширяет существующие возможности лечения больных Пс и ПсА.

2. Можно назначать апремиласт пациентам с бляшечным Пс среднетяжелой и тяжелой степени, активным ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии БПВП или наличии противопоказаний к ним.

3. Профиль безопасности апремиласта позволяет рекомендовать его пациентам с сопутствующими заболеваниями (латентным туберкулезом, другими инфекционными заболеваниями, сердечно-сосудистой патологией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом).

4. Целесообразно поддерживать включение апремиласта в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Список лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе назначаемых по решению комиссий медицинских организаций (Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан), для лечения среднетяжелого и тяжелого Пс, а также активного ПсА у пациентов старше 18 лет.

5. Для оценки возможностей широкого применения препарата в дерматологической и ревматологической

практике необходимы проведение фармакоэкономического анализа и получение локального опыта использования апремиласта в медицинских организациях Российской Федерации.

А.А. Кубанов, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России;

А.Л. Бакулев, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Д.Е. Каратеев, д.м.н., профессор, врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

Т.В. Коротаева, д.м.н., руководитель лаборатории диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;

М.М. Кохан, д.м.н., профессор, руководитель научного клинического отдела ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»;

А.В. Самцов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, главный дерматовенеролог Минобороны России;

Е.В. Соколовский, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России;

М.М. Хобейш, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с клиникой, руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России

Поступила 15.12.2016